

PAPEL DE LA ACTIVIDAD SIMPATICA EN
LA RESPUESTA VASCULAR CEREBRAL
A LA HIPERCAPNIA

MARIA DEL CARMEN GONZALEZ GARCIA

1981

3
869

a719982

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLOGICAS

PAPEL DE LA ACTIVIDAD SIMPATICA EN LA RESPUESTA
VASCULAR CEREBRAL A LA HIPERCAPNIA

TESIS DOCTORAL

MARIA DEL CARMEN GONZALEZ GARCIA

Madrid, 1981

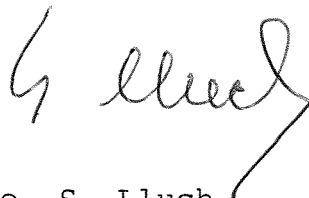
2 8809

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID BIBLIOTECA CIENCIAS
--

SALVADOR LLUCH, Catedrático y Jefe del Departamento
de Fisiología de la Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICO que MARIA DEL CARMEN GONZALEZ GARCIA ha
realizado bajo mi dirección, el presente trabajo:
"PAPEL DE LA ACTIVIDAD SIMPATICA EN LA RES-
PUESTA VASCULAR CEREBRAL A LA HIPERCAPNIA" como
Tesis para alcanzar el grado de Doctor en
Ciencias Biológicas.

Madrid, Junio de 1981

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'S. Lluich', with a stylized flourish extending from the bottom right.

Fdo. S. Lluich

Este trabajo ha sido subvencionado en parte por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica de la Presidencia de Gobierno, el Ministerio de Sanidad y el Programa de Formación del Personal Investigador del Ministerio de Universidades e Investigación.

A mi hijo Miguel

Quiero manifestar mi agradecimiento:

A los Drs. Salvador Lluch y Bernardino Gómez, directores de esta Tesis, maestros y amigos.

Al Dr. Angel Luis López de Pablo, compañero de trabajo, cuya colaboración y buen caracter han sido esenciales en la realización de este trabajo.

Al Dr. Godofredo Diéguez, por su inestimable colaboración.

A la Srta. Esther Martínez, por su trabajo de mecanografía.

A la Srta. M. Carmen Ruiz, por su ayuda técnica en la realización de los experimentos.

A todos los miembros del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, que me estimularon en todo momento.

A D. Agapito García y D. Bautista García, por su inapreciable labor en el cuidado de los animales.

A la Dra. Paula Rosario Saavedra, Profesora de la Facultad de Ciencias Biológicas, por su amabilidad al aceptar ser Ponente de esta Tesis.

I N D I C E

Introducción	1
Material y métodos	27
Resultados	41
Discusión	71
Resumen y conclusiones	89
Bibliografía	94

I N T R O D U C C I O N

El estudio sistemático de los vasos cerebrales en el hombre comenzó en el siglo XVII con la obra "Cerebri Anatome" publicada por Thomas Willis en 1664 (Purvès, 1972). Desde entonces han aparecido numerosos trabajos sobre el riego sanguíneo cerebral y la ultraestructura y distribución de los vasos cerebrales.

Existen valiosas aportaciones acerca de la anatomía de los vasos sanguíneos cerebrales en el hombre (Kaplan y Ford, 1966; Van den Bergh y Vander Eecken, 1968) y en otras especies animales, como el perro (Batson, 1944), el gato (Geiger y Magnes, 1947), el macaco (Dumke y Schmidt, 1943; Weinstein y Hedges, 1962) y la cabra (Andersson y Jewell, 1956).

Estos estudios presentan gran dificultad debido a lo complejo de la anatomía de la circulación cerebral, así como por el hecho de que el cerebro se encuentra encerrado en una estructura ósea. Por otra parte, a diferencia de los órganos que poseen un pedículo a través del que pasan los principales vasos sanguíneos, como ocurre en el riñón y pulmón, el cerebro recibe gran número de vasos que están muy divididos y dispersos. Esta complejidad es mayor aún debido a las anastomosis existentes en la circulación intracraneal, así como las que se presentan entre ésta y la extracraneal.

Se ha observado que la distribución de los vasos en la base del cerebro varía de unas especies a otras. En el hombre y otros animales, como macaco y conejo, la arteria carótida interna se anastomosa con el sistema vertebrobasilar formando el polígono de Willis, desde donde parten los vasos que se distribuyen por la masa cerebral. Además de esta estructura, existe en otras especies, como oveja, buey y cabra (Daniel y col., 1953; Andersson y Jewell, 1956; Baldwin, 1964) una formación que se denomina "rete mirabile", constituida fundamentalmente por ramas de la arteria maxilar interna, que parte de la carótida externa. La carótida interna solo existe como una pequeña porción que lleva sangre de la "rete mirabile" al polígono de Willis. Por otra parte, la arteria basilar es un vaso eferente del polígono de Willis, y no contribuye al riego sanguíneo cerebral, a diferencia de lo que ocurre en los primates.

Los estudios realizados por Baldwin y Bell (1963) en oveja y becerro, así como los de Andersson y Jewell (1956) en la cabra, han clarificado algunas propiedades de la "rete mirabile". Estos autores observaron que el flujo sanguíneo cerebral se distribuye de manera homolateral, impidiendo "la rete" la mezcla de sangre entre ambos lados. Además, esta estructura forma una anastomosis potencial entre los dos hemisferios cerebra-

les, en caso de ausencia de riego por una de las dos carótidas.

Son numerosas las comunicaciones existentes entre la circulación extra e intracraneal en los animales utilizados comúnmente en el laboratorio como son el perro y el gato (Batson, 1944). En estos animales los grandes vasos que llegan al cerebro, no solamente irrigan este órgano sino también determinadas porciones de tejidos extracraneales.

Todas las peculiaridades anatómicas citadas anteriormente representan grandes dificultades, aun no resueltas por completo, respecto a la medida del flujo sanguíneo cerebral. La obtención de este flujo sanguíneo en cualquiera de los principales vasos cerebrales presenta ciertas complicaciones, como la derivada del hecho de que el flujo sanguíneo corresponde no solo a ciertas zonas cerebrales no bien determinadas, sino que incluye, en mayor o menor grado, flujo correspondiente a porciones extracerebrales (Sokoloff, 1959).

Se han desarrollado numerosos métodos experimentales para el estudio del flujo sanguíneo cerebral requiriendo muchos de ellos el uso de anestesia general y una cirugía muy compleja (McDowall, 1965; Sokoloff y Kety, 1960), lo que ocasiona que las condiciones fisiológicas de estos animales sean muy distintas de las nor-

males, con el animal despierto y la circulación intacta. por otra parte, es conocido el hecho de que los anestésicos usados deprimen el metabolismo y la reactividad vascular (McDowall, 1965).

Los primeros estudios acerca de la circulación cerebral fueron realizados mediante la observación directa de los vasos sanguíneos, examinando los cambios en el diametro de los vasos piales (Florey, 1925). Estas observaciones pudieron llevarse a cabo en mejores condiciones utilizando la técnica de la ventana craneal (Forbes, 1928; Wolff y Lennox, 1930). La limitación de estos métodos radica en que solo son válidos para la visualización de los vasos relativamente grandes, los cuales pueden responder de forma diferente a las pequeñas arteriolas intracerebrales.

Para detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral se han usado técnicas termoeléctricas (Gregg y Shipley, 1944) que permitieron observar de manera continua cambios cualitativos en el flujo sanguíneo. Mejores resultados se han obtenido mediante transductores electromagnéticos de flujo colocados alrededor de un vaso (Dumke y Schmidt, 1943). Estos transductores permiten medir, latido a latido, el flujo sanguíneo a través de un vaso sin canulación previa. La técnica del oxido nitroso ha sido muy utilizada desde su introduc-

ción por Kety y Schmidt (1948a). Este método puede ser empleado en el hombre sin anestesiarse, aunque no permite que sean detectados cambios rápidos en el flujo sanguíneo cerebral. Otras técnicas se basan en el uso de Xe^{133} , Kr^{85} (Ingvar y Lassen, 1962; Lassen y col., 1963; Cannon y col., 1974), de microesferas marcadas con isótopos (Jackson y col., 1974; Alm, 1975), etc., aunque ninguna de ellas es considerada como ideal.

Inervación y regulación nerviosa de los vasos cerebrales

Thomas Willis, en 1664, fue el primero en demostrar la presencia de nervios en las arterias cerebrales. Esto fue confirmado por Benedikt en 1874 y Aronson en 1890, quienes observaron que parte de estas fibras se originaban en el plexo simpático que rodea los principales vasos de la base del cerebro (citados por Purvès, 1972). Bochenek en 1899 confirmó el origen simpático de alguno de estos nervios perivasculares y Penfield en 1932 mediante técnicas de impregnación argéntica evidenció con claridad los "nervi vasorum" presentes tanto en las arterias como en las venas cerebrales (Purvès, 1972).

Hasta la introducción de técnicas histoquímicas y de microscopía electrónica (Koelle, 1963; Björklund y col., 1972) no ha sido posible determinar el

origen, distribución y densidad de los nervios que acompañan a los vasos cerebrales. Se ha descrito un plexo bien desarrollado de nervios simpáticos adrenérgicos en numerosos animales de laboratorio (Iwayama y col., 1970; Nelson y Rennels, 1970; Nielsen y col., 1971a; Edvinsson y col., 1972a; Dahl, 1973; Hernández-Pérez y Stone, 1974) y en el hombre (Nelson y col., 1972; Edvinsson y col., 1976).

Estudios realizados en la cabra (Urquilla y col., 1975) muestran que las arterias cerebrales poseen una concentración de noradrenalina relativamente alta, mayor que la existente en la aurícula derecha de este animal. Puesto que los niveles de noradrenalina parecen estar asociados con la densidad de inervación (De la Lande y Head, 1967; Trendelenburg y Draskoczy, 1967) la alta concentración de esta amina en las arterias cerebrales de la cabra refleja la riqueza de inervación simpática de estos vasos. Resultados semejantes se han obtenido en otras especies animales (Nielsen y Owman, 1971; Rosenblum, 1976).

Se ha demostrado que, desde el punto de vista morfológico, las terminaciones adrenérgicas de los vasos cerebrales son idénticas a las que existen en otros lechos vasculares y órganos efectores. Los axones de estas fibras adrenérgicas están situados en la adventi-

cia, separados de las células musculares lisas que constituyen la capa media por una distancia que varía de 80 a 300 nm (Nelson y Rennels, 1970; Dahl, 1973; Cervós-Navarro y Matakas, 1974). Estas terminaciones se caracterizan por contener numerosas vesículas simpáticas granuladas, de diferentes tamaños, que probablemente almacenan la noradrenalina (Iwayama y col., 1970; Nelson y Rennels, 1970; Dahl, 1973).

Esta inervación simpática de los vasos cerebrales tiene su origen en el ganglio cervical superior, dado que al extirpar éste, desaparece totalmente la fluorescencia específica de noradrenalina (Nielsen y Owman, 1967; Iwayama y col., 1970; Edvinsson y col., 1972c) y la concentración de esta sustancia, medida químicamente, presenta valores insignificantes (Edvinsson y col., 1972c; Alborch y col., 1977a).

El sistema colinérgico de los vasos cerebrales ha sido menos estudiado que el adrenérgico, debido a su situación anatómica, que le hace prácticamente inaccesible y a que las técnicas de tinción son menos específicas que las utilizadas para fibras adrenérgicas. A pesar de estas dificultades técnicas se ha demostrado la existencia de fibras nerviosas colinérgicas en los vasos cerebrales. Para ello se han utilizado técnicas histoquímicas (Edvinsson y col., 1972a; Owman y col.,

1974; Denn y Stone, 1976) y microscopía electrónica (Iwayama y col., 1970; Nielsen y col., 1971a; Edvinsson y col., 1972a) que han mostrado vesículas agranuladas típicas en los vasos cerebrales de muchas especies incluido el hombre. Estas terminaciones colinérgicas se encuentran en la adventicia de la pared vascular a una distancia de 80 a 100 nm de las células del músculo liso. Todos estos hallazgos morfológicos se refieren a las arterias cerebrales extraparenquimatosas, no habiendo sido detectada su presencia en las intraparenquimatosas (Owman y col., 1974; Lindvall y col., 1975). Todavía se desconoce el origen y trayecto de los nervios colinérgicos, aunque parece que se originan en el sistema parasimpático, ya que no se modifican después de la gangliectomía simpática cervical superior (Iwayama y col., 1970; Edvinsson y col., 1972a; Denn y Stone, 1976). Hasta hace poco tiempo se afirmaba que el origen de estas fibras dilatadoras cerebrales tenía lugar en el tronco del encéfalo, siguiendo por el nervio facial (VII par craneal) al ganglio geniculado para hacer sinapsis y continuar por el nervio petroso superficial mayor al plexo de la arteria carótida y a los vasos cerebrales (Chorobski y Penfield, 1932; Cobb y Finesinger, 1932). Como la sección de la parte intracraneal del nervio facial, uni o bilateralmente, no afecta a la actividad acetilcolinesterasa en las arterias piales

(Edvinsson, 1975), se cree que los ganglios colinérgicos pueden estar localizados muy cerca del órgano efector. Un hecho muy interesante, observado recientemente con el microscopio electrónico, es que las terminaciones de fibras adrenérgicas y colinérgicas están muy próximas una a otra, a una distancia de unos 25 nm. Esta disposición morfológica sugiere la posibilidad de una interacción funcional entre los dos sistemas de terminaciones nerviosas (Nielsen y col., 1971a; Edvinsson y col., 1972a; Alborch y col., 1979). Sin embargo, no ha sido descrita ninguna especialización en la membrana que pueda indicar la naturaleza de esta interacción.

Una vez demostrada morfológicamente la existencia de inervación autónoma (simpática y parasimpática) en los vasos cerebrales es necesario estudiar el papel funcional de esta inervación sobre el flujo sanguíneo cerebral. Para algunos autores (Kuschinsky y Wahl, 1978) es dudoso el significado funcional de esta inervación en la regulación del flujo sanguíneo cerebral a pesar de las numerosas investigaciones realizadas.

La posible actividad vasomotora de las fibras nerviosas perivasculares se ha estudiado mediante los siguientes procedimientos:

- Analizando la existencia de receptores farmacológicos de los vasos cerebrales, requisito previo

para estudiar la capacidad funcional nerviosa.

- Estimulando eléctricamente el nervio simpático cervical y registrando sus efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral.

- Anulando la inervación mediante procedimientos quirúrgicos o farmacológicos.

La existencia de receptores alfa adrenérgicos está apoyada por el hecho de que en la mayoría de los experimentos realizados, en diferentes animales y con diferentes técnicas de estudio, la administración de simpaticomiméticos directos -noradrenalina y adrenalina- o indirectos -tiramina-, ha producido vasoconstricción o disminución del flujo sanguíneo cerebral. Este efecto se ha observado en experimentos realizados in vivo, tanto en animales anestesiados, mediante la administración intravascular de agonistas alfa (Ekström-Jodal y col., 1974; Sercombe y col., 1975; James y MacDonell, 1975) o mediante técnicas de microaplicación perivascular de noradrenalina (Wahl y col., 1972; Kuschinsky y Wahl, 1975) como en experimentos realizados con el animal sin anestesiar (Lluch y col., 1973). Estos efectos disminuyeron significativamente después de la administración de fentolamina o fenoxibenzamina, bloqueantes específicos de los receptores alfa adrenérgicos (Lluch y col., 1973; Kuschinsky y Wahl, 1975) lo que indica

que el efecto de la noradrenalina y la adrenalina es mediado por receptores alfa adrenérgicos. Por otra parte, mediante estudios in vitro se ha demostrado que la administración de estas sustancias produce incrementos en la tensión de la pared vascular (Shibata y col., 1977; Cheng y Shibata, 1978, Toda y col., 1978) que pueden ser disminuidos o eliminados por agentes antagonistas como la fentolamina o fenoxibenzamina (Edvinsson y Owman, 1974; Urquilla y col., 1975; Toda y col., 1978).

En relación con los receptores adrenérgicos beta el isoproterenol, agonista de estos receptores, produce dilatación o incremento del flujo sanguíneo cerebral, efecto que se bloquea por el propranolol (antagonista de los receptores beta), tanto en estudios in vivo (Lowe y Gilboe, 1971; Lluch y col., 1973; Oberdörster y col., 1973; Zimmer y col., 1974) como in vitro (Edvinsson y Owman, 1974; Toda, 1974; Shibata y col., 1977).

En cuanto a la presencia de receptores colinérgicos en los vasos cerebrales se ha visto que la administración de acetilcolina por vía intravenosa (Carpi y col., 1972), intraarterial (Scremin y col., 1973; Matsuda y col., 1976; D'Alecy y Rose, 1977), por aplicación tópica perivascular (Kuschinsky y col., 1974) o

directamente sobre el lecho vascular cerebral de la cabra (Alborch y col., 1977b) produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral que es bloqueado por atropina.

En estudios realizados en arteria cerebral aislada se ha observado un doble efecto en la acción de la acetilcolina: relajación a concentraciones bajas y constricción o aumento de tensión a concentraciones altas (Edvinsson y col., 1972a; Toda, 1974; Edvinsson y col., 1977). Ambos efectos fueron inhibidos de modo competitivo por atropina (Edvinsson y col., 1977), lo que sugiere que están mediados por receptores colinérgicos de tipo muscarínico.

Respecto a la estimulación eléctrica simpática, los trabajos realizados in vitro muestran que la estimulación selectiva de los nervios simpáticos perivasculares en segmentos de arterias cerebrales de diferentes especies (hombre, gato, conejo, cabra) produce vasoconstricción (Bevan y Bevan, 1973; Lee y col., 1976; Conde y col., 1978). Este aumento de tensión de la pared es debido a la liberación de noradrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa, puesto que su acción se bloquea con fentolamina, guanetidina y bretilio. Además se ha observado que dicha estimulación eléctrica aumenta la liberación de noradrenalina marca-

da (Edvinsson y col., 1977).

Esta estimulación eléctrica del nervio simpático cervical, en estudios in vivo, produce efectos cuantitativa y cualitativamente diferentes según la técnica experimental utilizada. En algunos experimentos se ha observado constricción de los vasos de la pia (Kobayashi y col., 1971; Kuschinsky y Wahl, 1975) y una reducción del flujo sanguíneo cerebral mayor del 50% (D'Alecy y Feigl, 1972), mientras que en otros solamente se ha evidenciado una pequeña disminución, del orden del 10 al 25% (Harper y col., 1972; Sercombe y col., 1975). Algunos trabajos por el contrario, no detectan variaciones en el flujo sanguíneo cerebral durante la estimulación eléctrica simpática (Alm y Bill, 1973; Heistad y col., 1977).

La estimulación farmacológica de las terminaciones nerviosas simpáticas se ha realizado mediante la administración de tiramina que tiene como principal efecto liberar el neurotransmisor adrenérgico de los lugares de almacenamiento de las terminaciones nerviosas. En experimentos realizados in vitro la tiramina contrae los vasos cerebrales (Nielsen y col., 1971b; Urquilla y col., 1974) siendo este efecto abolido por la administración de reserpina, así como por la gangliectomía o por bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos

con fentolamina. Por otra parte, la administración de tiramina directamente en la circulación cerebral en la cabra sin anestesiar produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la dosis (Lluch y col., 1975).

Durante los últimos años han sido realizados pocos estudios para investigar los efectos de la estimulación de los nervios parasimpáticos sobre la circulación cerebral. Tanto la estimulación del nervio facial como del nervio petroso superficial mayor, producen una dilatación de los vasos de la pia y aumento del flujo sanguíneo cerebral (James y col., 1969; Salanga y Waltz, 1973; D'Alecy y Rose, 1977; Pinard y col., 1979), que se bloquea mediante la administración previa de atropina.

El papel funcional de la inervación de los vasos cerebrales sobre el flujo sanguíneo de este órgano se ha realizado mediante el estudio de los efectos producidos por la eliminación quirúrgica o farmacológica de esta inervación. Si la inervación tiene algún papel en condiciones normales, la eliminación de su actividad debe producir cambios en los valores del flujo sanguíneo o en el calibre de los vasos debido a modificaciones de la resistencia vascular cerebral. Los datos acerca de la existencia de un componente tónico neurogénico en condi-

ciones basales pueden provenir de dos tipos de experimentos: la denervación quirúrgica y la administración de agentes bloqueantes a nivel pre y postsináptico.

No se han obtenido unos resultados uniformes de los experimentos en los cuales se ha estudiado el efecto de la simpatectomía o gangliectomía cervical. Mientras que algunos estudios han mostrado pequeños aumentos en el flujo sanguíneo cerebral después de la simpatectomía cervical bilateral (Deshmukh y col., 1971; Harper y col., 1972), en otros experimentos se observaron incrementos significativos en el flujo cerebral después de la denervación (Hernández-Pérez y col., 1975; Alborch y col., 1977a).

Dos factores pueden ser considerados como responsables de la obtención de estos resultados contradictorios. El primero depende del tiempo transcurrido desde la denervación. El segundo está en relación con el hecho de que solamente se consigue una denervación eficaz de los vasos cerebrales mediante la gangliectomía simpática cervical superior y no mediante la simpatectomía cervical o la extirpación del ganglio estrellado, como ha sido demostrado mediante estudios con microscopía de fluorescencia (Nielsen y Owman, 1967; Edvinsson y col., 1972a).

En los experimentos realizados mediante gan-

gliectomy simpática cervical superior en la cabra. despierta (Gómez y col., 1976; Alborch y col., 1977a), de forma inmediata, se produce un incremento considerable del flujo sanguíneo cerebral (66%), que disminuye progresivamente hasta que al cabo de unos 15-25 días alcanza de nuevo los valores control. Este incremento en el flujo sanguíneo cerebral sin cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca puede atribuirse a una disminución de la resistencia vascular cerebral como consecuencia de la pérdida brusca del tono simpático adrenérgico de los vasos cerebrales. La disminución progresiva del flujo sanguíneo cerebral está relacionada con fenómenos de supersensibilidad de los vasos cerebrales. Después de la denervación el transmisor va desapareciendo de las terminaciones nerviosas que degeneran progresivamente (Emmelin y Trendelenburg, 1972). Coincidiendo con este proceso se va produciendo una supersensibilidad de los receptores vasculares adrenérgicos alfa a las catecolaminas circulantes (Langer y col., 1967) que sería responsable de la normalización progresiva del flujo sanguíneo. Ambos fenómenos, desaparición del transmisor y supersensibilidad de los receptores a las catecolaminas quedan demostrados al observar una potenciación de los efectos de la noradrenalina exógena y una disminución de los efectos de la tiramina en animales denervados (Edvinsson y col., 1972b; Alborch

y col., 1977a).

Estos resultados, en conjunto, demuestran la existencia de una actividad tónica de naturaleza adrenergica en los vasos cerebrales en circunstancias normales.

En relación con la posible existencia de una actividad basal tónica de naturaleza colinérgica en los vasos cerebrales, los escasos experimentos realizados demuestran que el efecto de la sección del VII par craneal (Hoff y col., 1977) o del nervio petroso superficial mayor (Pinard y col., 1979) sobre el flujo sanguíneo cerebral es insignificante. En el mismo sentido apuntan los resultados obtenidos en experimentos con atropina, fármaco bloqueante de los receptores muscarínicos (Alborch y col., 1977b; González y col., 1979).

Regulación local de los vasos cerebrales

Los mecanismos responsables del control local del flujo sanguíneo cerebral aún se desconocen. Parece ser que este control local está mediado principalmente por sustancias químicas, liberadas por el tejido y que actúan sobre las células musculares lisas de los vasos cerebrales próximos.

El principal factor químico local parece ser el CO₂ dado que es un poderoso vasodilatador cerebral y

que es el principal producto final del metabolismo cerebral. Como el fluido extracelular que rodea los vasos sanguíneos está tamponado por el sistema $\text{CO}_3\text{H}^-/\text{CO}_2$, un cambio en el metabolismo cerebral irá acompañado de un cambio en el pH perivascular. El efecto vasoactivo del CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral es posiblemente debido a una acción local sobre las arterias cerebrales (Kontos y col., 1977a) y parece que está mediado principalmente por los H^+ (Kontos y col., 1977b; Pannier y Leusen, 1973).

A mediados del siglo XIX se observó mediante visualización directa, utilizando la técnica de la ventana craneal, que los vasos cerebrales de los animales en asfixia estaban dilatados sin que hubiera cambios en la presión arterial. Más tarde utilizando cambios en el volumen cerebral como índice del flujo sanguíneo, se observó que la asfixia causaba un incremento del volumen cerebral disociado en el tiempo de un aumento de la presión arterial sistémica (Purvès, 1972). Hasta 1930 no se hizo un estudio sistemático de los efectos de la hipoxia e hipercapnia. Este estudio fue realizado por Wolff y Lennox (1930), que utilizando la técnica de la ventana craneal observaron que un aumento de la pCO_2 arterial causaba dilatación de las arterias piales y una caída de la pCO_2 arterial producía una marcada constricción. Posteriormente se demostró, utilizando diversas técnicas, que el

incremento de la $p\text{CO}_2$ arterial está asociado con incrementos del flujo sanguíneo cerebral (Gibbs y col., 1935; Irving y Welch, 1935; Schmidt y Hendrix, 1938; Nims y col., 1942).

La introducción de la técnica del óxido nítrico por Kety y Schmidt (1948a) permitió medir cuantitativamente el flujo sanguíneo cerebral en el hombre y en animales de experimentación. Los estudios que se realizaron con esta técnica confirmaron los primeros datos cualitativos, es decir, el flujo sanguíneo cerebral varía con cambios de la $p\text{CO}_2$ arterial (Kety y Schmidt, 1948b; Patterson y col., 1955). La misma respuesta vascular al CO_2 ha sido obtenida en perro (Harper y Glass, 1965), papión (James y col., 1969) y en el hombre (Kety y Schmidt, 1948b; Lambertsen y col., 1961; Alexander y col., 1964).

Aunque hay acuerdo general en que el CO_2 es, quizá, el vasodilatador cerebral más potente, los mecanismos responsables de estos efectos no están totalmente definidos. Lambertsen y col. (1961) en experimentos realizados en el hombre, utilizando como índice del flujo sanguíneo cerebral la diferencia arteriovenosa de O_2 , observaron que el efecto de la hipercapnia sobre el flujo sanguíneo cerebral no se modificaba al eliminar la acidosis inducida por el CO_2 mediante la infusión

intravenosa de bicarbonato. Esto les hizo pensar que los cambios en la concentración de H^+ en la sangre no son los responsables de la respuesta vasodilatadora cerebral del CO_2 , por lo que sugieren que la causa de la disminución de la resistencia vascular puede ser el CO_2 molecular que actúa sobre las células musculares lisas de los vasos o indirectamente, a través de cambios del pH intracelular. Harper y Bell (1963) y Pannier y Leusen (1973) modificando el pH arterial mediante infusión de soluciones ácidas (ácido láctico y ClH respectivamente) o bicarbonato sódico, manteniendo constante la pCO_2 arterial dentro de valores normales, observaron que no se producían modificaciones en el flujo sanguíneo cortical, lo cual apoya la hipótesis de que el pH intravascular no influye en la vasodilatación producida por el CO_2 .

Kontos y col. (1977b) en experimentos llevados a cabo en gatos anestesiados, mediante la técnica de la ventana craneal, analizaron la influencia de la aplicación perivascular de líquido cefalorraquídeo artificial con distintos pH y pCO_2 . La acidosis local producida por infusión de líquido cefalorraquídeo ácido producía una marcada vasodilatación de las arteriolas piales independientemente de que la pCO_2 se mantuviera constante. La alcalosis local producía una mar-

cada vasoconstricción, aunque como en el caso anterior, la $p\text{CO}_2$ del líquido extracelular se mantuviese constante. Mientras que las arteriolas cerebrales no cambiaron su diámetro significativamente en respuesta a un gran aumento o disminución de la $p\text{CO}_2$ del líquido cefalorraquídeo artificial cuando el pH se mantenía constante. Por lo tanto, de estos experimentos se deduce que la acción del CO_2 sobre los vasos cerebrales se ejerce a través de cambios en el pH del líquido extracelular, y que el CO_2 molecular no tiene una acción vasoactiva independiente sobre los vasos cerebrales. Estos hechos apoyan las conclusiones a las que habían llegado anteriormente otros autores (Betz y Heuser, 1967; Severinghaus y Lassen, 1967; Lassen, 1968; Wahl y col., 1970).

Estos trabajos sugieren que la acción del CO_2 sobre los vasos cerebrales se realiza, aunque de modo indirecto, mediante un mecanismo local (Lassen, 1968; Wahl y col., 1970; Pannier y col., 1972; Kontos y col., 1977a). Sin embargo todavía está sin aclarar si en la respuesta vascular cerebral al CO_2 además de este mecanismo local intrínseco interviene la gran inervación existente en los vasos sanguíneos cerebrales.

Participación nerviosa en la regulación local

Entre los autores que han estudiado la participación de los receptores alfa adrenérgicos de los vasos cerebrales en los cambios de resistencia vascular cerebral producida por variaciones de la $p\text{CO}_2$ arterial hay opiniones contradictorias. La aplicación local de fenoxibenzamina en los vasos piales de macaco (Fraser y col., 1971), así como la administración intravenosa de timoxamina en el hombre (Corbett y col., 1972) impiden la reducción del flujo sanguíneo cerebral que produce la disminución de la $p\text{CO}_2$ arterial. Kawamura y col. (1974) en experimentos realizados en papión anestesiado y utilizando como bloqueante alfa la fenoxibenzamina observaron que la respuesta vasodilatadora a la inhalación de CO_2 en aire estaba aumentada, mientras que la respuesta de los vasos cerebrales a la disminución de la $p\text{CO}_2$ por hiperventilación estaba disminuida. Por el contrario otros autores (Hoff y col., 1972; Skinhøj, 1972; Skinhøj y Lassen, 1972) en experimentos llevados a cabo en papión y en el hombre, llegaron a la conclusión de que ningún bloqueante adrenérgico alfa tiene influencia sobre la reactividad de los vasos cerebrales, tanto al aumento como a la disminución de la $p\text{CO}_2$ arterial. A estas mismas conclusiones llegan los trabajos realizados por Meyer y col. (1973a) que, mi-

diendo en el hombre la reactividad vascular cerebral al aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial con distintos tipos de isquemia o infarto cerebral vieron que el bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos alfa con fenoxibenzamina no modificaba el aumento del flujo sanguíneo cerebral producido por la administración de CO_2 .

El bloqueo de los receptores adrenérgicos beta mediante propranolol tampoco da resultados muy claros, ya que la respuesta de la circulación cerebral a la hipercapnia durante la infusión de propranolol se reduce considerablemente, mientras que si el aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial tiene lugar inmediatamente después de la administración de bloqueante beta la reducción del efecto del CO_2 sobre los vasos sanguíneos es poco marcada (MacKenzie y col., 1976).

La administración intraperitoneal de atropina, bloqueante colinérgico, elimina completamente el aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por CO_2 , mientras que no afecta al flujo sanguíneo cerebral basal cuando el animal respira aire ambiental. La eserina, inhibidor de la acetilcolinesterasa, por el contrario, aumenta los efectos del CO_2 . Este trabajo sugiere que el efecto del CO_2 sobre la resistencia vascular está mediado por un componente neuronal colinérgico (Rovere

y col., 1973). A las mismas conclusiones llegan Kawamura y col. (1975) y Aoyagi y col. (1975) utilizando atropina y neostigmina metil-sulfato, agente anticolinérgico, siempre y cuando la aplicación sea a través de la red arterial vertebral.

En cuanto a la denervación de los vasos cerebrales, los resultados no son más claros que los obtenidos mediante bloqueo de los receptores adrenérgicos y colinérgicos. Algunos resultados muestran un aumento de la respuesta vascular cerebral al CO_2 después de la sección del nervio simpático cervical (James y col., 1969; Deshmukh y col., 1971; Harper y col., 1972), sugiriendo que posiblemente la inervación simpática podría limitar la excesiva vasodilatación intraparenquimal producida durante la hipercapnia (Harper y col., 1972). Otros, como los obtenidos por Stone y col. (1974) en macacos, a los que previamente se les había practicado gangliectomia cervical superior muestran que el incremento del flujo sanguíneo cerebral durante hipercapnia está disminuido. Por último, Waltz y col. (1971) y Hernández y col. (1971) no observan ninguna modificación de la respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la hipercapnia después de la denervación de los vasos sanguíneos cerebrales.

Hoff y col. (1977) en estudios realizados en

papiones encontraron que era normal la respuesta cerebral a la hipoxia e hipercapnia antes y después de la sección uni o bilateral del VII par craneal. Concluyeron que no hay ninguna evidencia de que las fibras parasimpáticas del VII par craneal tengan un papel significativo en la vasodilatación cerebral que tiene lugar durante la hipoxia y la hipercapnia.

Estos hechos difieren de los obtenidos por James y col. (1969) y Ponte y Purvès (1974) en los cuales la respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la hipoxia estaba abolida después de la sección del VII par craneal.

OBJETIVOS

En el presente trabajo se estudió la posible participación nerviosa en la vasodilatación cerebral producida durante la hipercapnia en el animal despierto. Comprende los apartados siguientes:

1- Estudio de la participación de los receptores adrenérgicos (alfa y beta) y colinérgicos, presentes en la pared de los vasos cerebrales, en la respuesta vascular cerebral a la inhalación de CO_2 . Para ello se efectuaron medidas del flujo sanguíneo cerebral durante hipercapnia antes y después del bloqueo selectivo de los receptores mencionados.

2- Análisis del papel de las terminaciones nerviosas simpáticas perivasculares en la vasodilatación cerebral producida por la inhalación de CO_2 . Para ello se estudió el efecto del CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral antes y después de producir la degeneración de las terminaciones nerviosas perivasculares mediante extirpación de ambos ganglios simpáticos cervicales superiores o por administración de reserpina, fármaco que produce agotamiento del contenido de catecolaminas de las vesículas sinápticas.

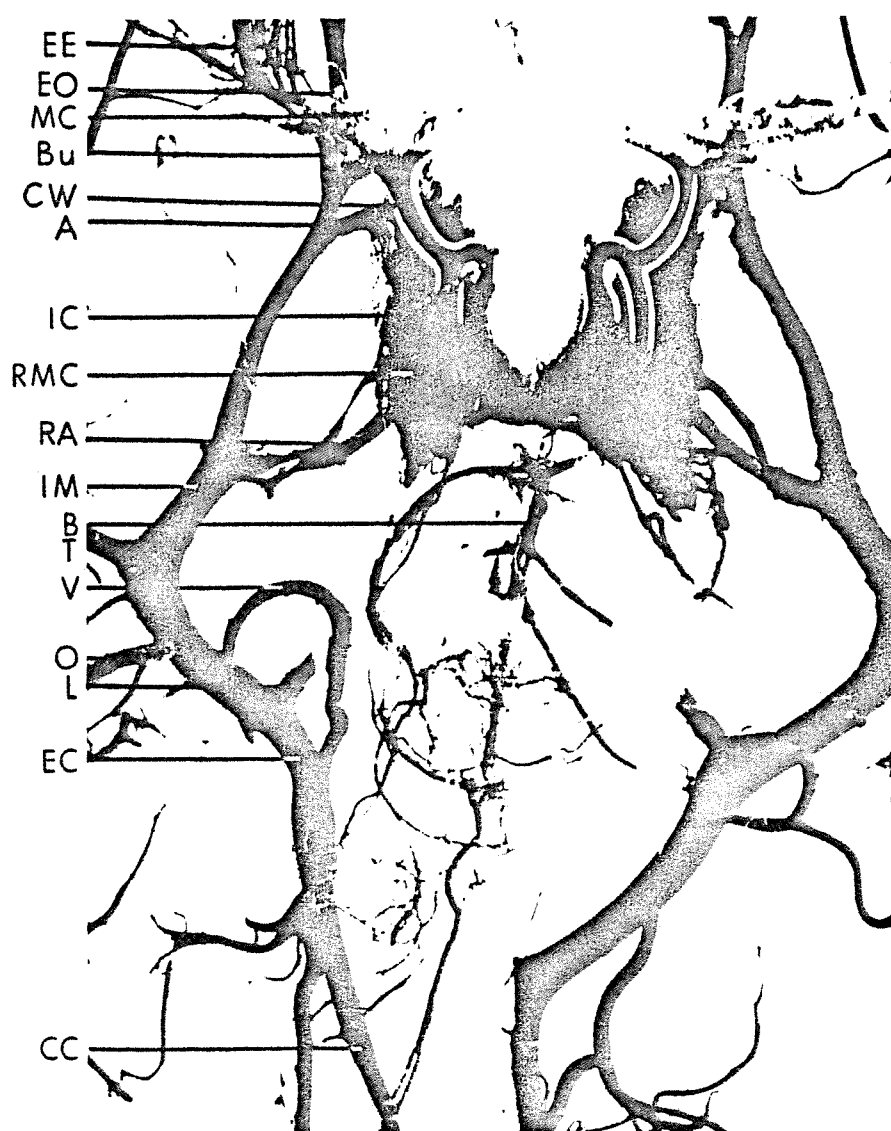
M A T E R I A L Y M E T O D O S

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

El animal de experimentación utilizado en nuestro estudio ha sido la cabra ya que, debido a la peculiar disposición anatómica de las arterias que llegan a su cerebro, se puede medir el flujo sanguíneo de este órgano en el animal despierto.

Las características fundamentales de la circulación cerebral de la cabra han sido minuciosamente descritas por Andersson y Jewell (1956), Reimann y col. (1972) y Miletich y col. (1975). El aspecto más sobresaliente, en lo que a nuestro trabajo se refiere, es que la totalidad del aporte sanguíneo que llega a cada hemisferio cerebral circula por la arteria maxilar interna, rama de la carótida externa, a través de la "rete mirabile". Este animal carece de carótida interna extracraneal y su arteria vertebral no tiene o tiene conexiones insignificantes con la basilar, por lo que no contribuye al flujo sanguíneo del cerebro. Esta disposición anatómica ha sido confirmada mediante el modelado del árbol vascular cefálico de la cabra con un polímero acrílico inyectado en la arteria carótida (Reimann y col., 1972) (fig. 1).

También se ha podido observar que la carótida externa se divide extracranealmente formando las arterias lingual, temporal y maxilar interna. La arteria maxilar



ARTERIAL TREE OF THE GOAT'S HEAD
ACRYLIC POLYMER CAST

Figura 1. Modelado de las arterias de la cabeza de la cabra con un polímero acrílico.

A: Arteria anastomótica. B: Arteria basilar. Bu: Arteria bucinatoria. CC: Arteria carótida común. CW: Polígono de Willis. EC: Arteria carótida externa. EE: Arteria etmoidal externa. EO: Arteria oftálmica externa. IC: Arteria carótida interna. IM: Arteria maxilar interna. L: Arteria lingual. MC: Arteria cerebral media. O: Arteria occipital. RA: Ramo anastomótico. RMC: Rete mirabile. T: Arteria temporal. V: Arteria vertebral. (Tomada de Reimann, Lluch y Glick, Stroke 3: 323, 1972).

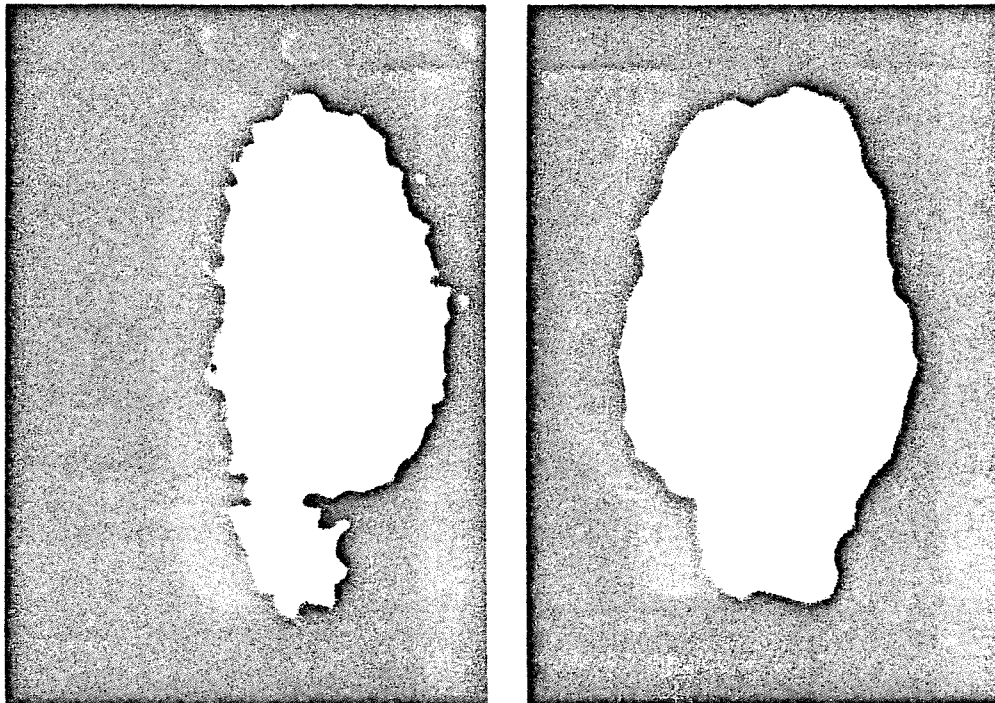


Figura 2. Escintifotografía del cerebro de dos cabras después de la inyección de 100 μ Ci de macroagregados de albúmina marcada con I-133 en la arteria maxilar interna izquierda. En la parte izquierda: condiciones normales de flujo. El radioisótopo está localizado en el lado de la inyección. En la parte derecha: una hora después de la oclusión de la arteria maxilar contralateral. El radioisótopo se distribuye igualmente por ambos hemisferios cerebrales. (Tomada de Reimann, Lluch y Glick, Stroke 3: 324, 1972).

interna entra en la bóveda craneana hasta llegar a la "rete mirabile" a través de dos ramas: el ramo anastomótico, unido a la rete en sus porciones lateral y posterior, y la arteria anastomótica, que lo hace en su porción anterior.

Por otro lado, las arterias bucinatoria, etmoidal y oftálmica son ramas de la maxilar interna y constituyen el principal aporte sanguíneo a los tejidos extracraneales, comunicados con la rete por la arteria anastomótica.

La "rete mirabile" es una estructura situada en la parte posterior de la fosa pituitaria, entre la base del cráneo y la duramadre, que consta de una compacta red de arterias anastomóticas entrecruzadas, que en determinadas situaciones permite la comunicación vascular entre los hemisferios cerebrales. En condiciones normales la sangre de un lado de la rete no se mezcla con la del opuesto, siempre que la presión sanguínea sea igual en ambos lados de la rete, como se ha podido comprobar mediante una scintigrafía realizada por Reimann y col. (1972) (fig. 2). Si por cualquier circunstancia, la presión sanguínea decae en uno de los lados de la rete, tiene lugar un aporte inmediato de sangre del lado opuesto, permitiendo así que cada hemisferio cerebral disponga de un aporte sanguíneo similar.

El polígono de Willis es similar al del hombre, exceptuando el hecho de que, en la cabra, la arteria basilar presenta el flujo sanguíneo en dirección caudal. La comunicación entre el polígono de Willis y la rete se realiza a través de la carótida interna.

Técnica experimental

Las cabras utilizadas fueron hembras de 35 a 50 kg de peso, intervenidas quirúrgicamente según el modelo propuesto por Reimann y col. (1972).

Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas en condiciones estériles y con los animales en ayunas. Las cabras fueron anestesiadas mediante la inyección intramuscular de Ketolar (Clorhidrato de Ketamina, Parke, Davis and Co.), 10 mg por kg de peso y una solución de Pentotal sódico (Tiopental sódico, Abbott) al 2% que era administrada por vía intravenosa a lo largo de la intervención. Se practicó intubación traqueal y gástrica y se utilizó un respirador Harvard, conectado al tubo traqueal.

Se puso al descubierto la arteria maxilar interna y la parte distal de la carótida externa. Para ello se practicó una incisión, a lo largo del ramo mandibular izquierdo, dejando intactos el nervio facial y la glándula parótida. También se eliminó una porción de la rama mandibular para permitir una adecuada exposición de la arte-

ria maxilar interna en la zona de salida del ramo anastomótico y de la arteria dental.

Para eliminar el flujo sanguíneo extracerebral de la arteria maxilar interna se ligó la parte proximal de la arteria dental, así como la maxilar interna inmediatamente distal al origen del ramo anastomótico, que fue, además, trombosada mediante inyección de 1000 unidades NIH de trombina (Thrombin, topical, Parke, Davis and Co.) distalmente a la ligadura realizada previamente en el vaso. Esta maniobra produce trombosis inmediata de las arterias etmoidal, bucinatoria y oftálmica (fig. 3), por lo que anula el flujo sanguíneo que irriga los tejidos de la cara y el ojo, quedando confirmada la eliminación del flujo extracraneal por la producción de ceguera homolateral después de la intervención quirúrgica.

Para poder administrar fármacos directamente en el lecho vascular del cerebro así como para obtener el registro de la presión arterial de forma continua en el animal crónico, se introdujo un cateter de polietileno en la arteria temporal izquierda, a 5 mm de su origen. La permeabilidad de este cateter se mantuvo mediante la administración periódica de heparina sódica al 5%.

El flujo sanguíneo cerebral se midió colocando un transductor electromagnético de flujo (Biotronex, Silver Spring, Maryland), previamente calibrado, en la arte-

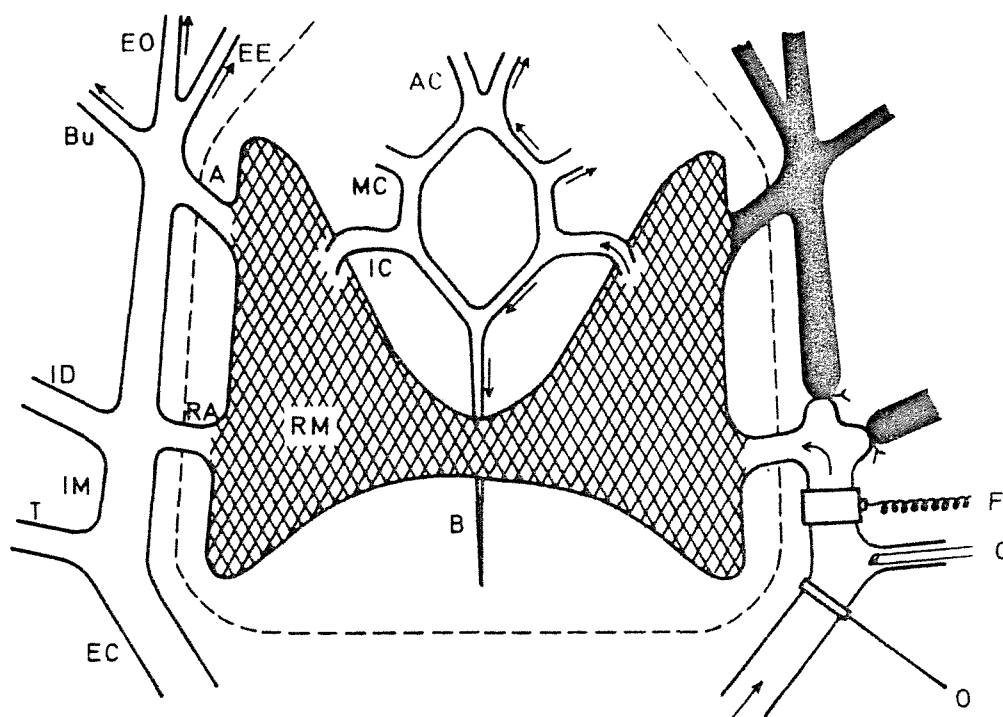


Figura 3. Representación esquemática de las ramas intra y extracerebrales de la arteria maxilar interna de la cabra. Se indica la posición del transductor de flujo (F), del cateter (C) y del oclisor (O). Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo después de ligar las arterias temporal (T), dental (ID) y maxilar interna (IM) inmediatamente distal a la salida del ramo anastomótico (RA). Área rayada: representa la rete mirabile (RM). En color negro aparecen los vasos extracerebrales sin riego sanguíneo. La línea discontinua representa el cráneo. Los otros símbolos como en la Figura 1.

ria maxilar interna, proximal a la salida del ramo anastomótico.

Para determinar el flujo cero, se colocó un ocluser mecánico de vasos alrededor de la arteria carótida externa, proximal al inicio de la maxilar interna.

La figura 4 muestra de forma esquemática la situación del transductor electromagnético de flujo, ocluser arterial y cateter en el árbol arterial de la cabeza de la cabra.

Los terminales del transductor y ocluser así como el cateter se canalizan subcutaneamente y son fijados en uno de los cuernos del animal, quedando así dispuestos para su uso posterior en la cabra despierta y recuperada de la intervención quirúrgica.

Como medida preventiva se administra al animal, después de la intervención, 1.200.000 U.I. de penicilina por via intramuscular.

Gangliectomía cervical superior

La extirpación del ganglio simpático cervical superior se llevó a cabo practicando una incisión longitudinal retromandibular y lateral en el cuello, tomando como punto de referencia la apófisis mastoides por detrás y el cóndilo mandibular por delante. Para que quedarse expuesto el gan-

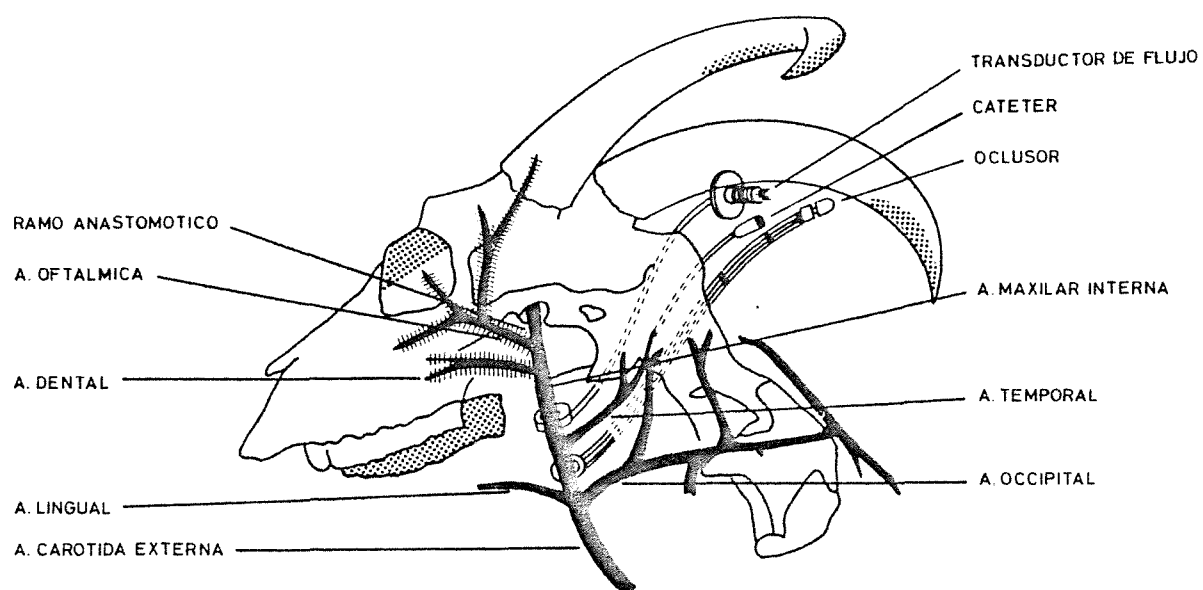


Figura 4. Representación esquemática de la situación del transductor electromagnético de flujo, ocluser arterial y cateter en el árbol arterial de la cabeza de la cabra.

glio simpático cervical superior, que está cercano a la base del cráneo, se resecó el asta mayor del hioides y se rebatió el vientre posterior del músculo digástrico. Una vez conseguido esto se efectuó la extirpación del ganglio, registrando simultaneamente el flujo cerebral para poder valorar sus modificaciones.

Procedimiento experimental en el animal despierto

Todos los experimentos se realizaron en el animal despierto, totalmente recuperado de la intervención quirúrgica, con parámetros cardiorespiratorios estables y en posición estática natural.

En las condiciones descritas se midieron el flujo sanguíneo cerebral, pulsátil y medio, y la presión arterial, conectando los transductores respectivos a un polígrafo Beckman modelo E 411. La frecuencia cardiaca se midió con un tacómetro utilizando la señal del flujo cerebral pulsátil.

El estudio del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO₂ en aire se realizó usando una mascarilla, especialmente diseñada para la cabra, conectada a través de una válvula de doble paso a un saco de plástico que contenía la mezcla gaseosa. La válvula de doble paso permitió que el animal inspirase el contenido del saco, mientras que el aire espirado pasaba directamen-

te al exterior (fig. 5). En estos experimentos el animal respiró la mezcla gaseosa durante un periodo de tiempo de 10 a 15 minutos. Fueron descartados los experimentos en que el animal mostró síntomas de excitación o incomodidad al comenzar a respirar el CO_2 , aunque la mayor parte de las cabras se adaptaron bien a estas condiciones experimentales.

El bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos de los vasos sanguíneos cerebrales se efectuó mediante la administración, en la arteria maxilar interna, de 1 a 1.5 mg de fentolamina (Regitina CLH, Ciba) diluida en 1 ml de solución salina isotónica, durante 10 a 15 minutos. Esta dosis resulta suficiente para impedir la vasoconstricción cerebral producida por la administración de noradrenalina exógena (Lluch y col., 1973) y por la estimulación del nervio simpático cervical (Lluch y col., 1975)

El bloqueo de los receptores beta adrenérgicos de los vasos sanguíneos cerebrales se realizó administrando, en la arteria maxilar interna, 1 mg de propranolol (Sumial, ICI-Farma), diluido en 1 ml de solución salina isotónica, durante un periodo de tiempo de 10 a 15 minutos. Esta dosis impide la vasodilatación cerebral producida por la administración de isoproterenol (Lluch y col., 1975).

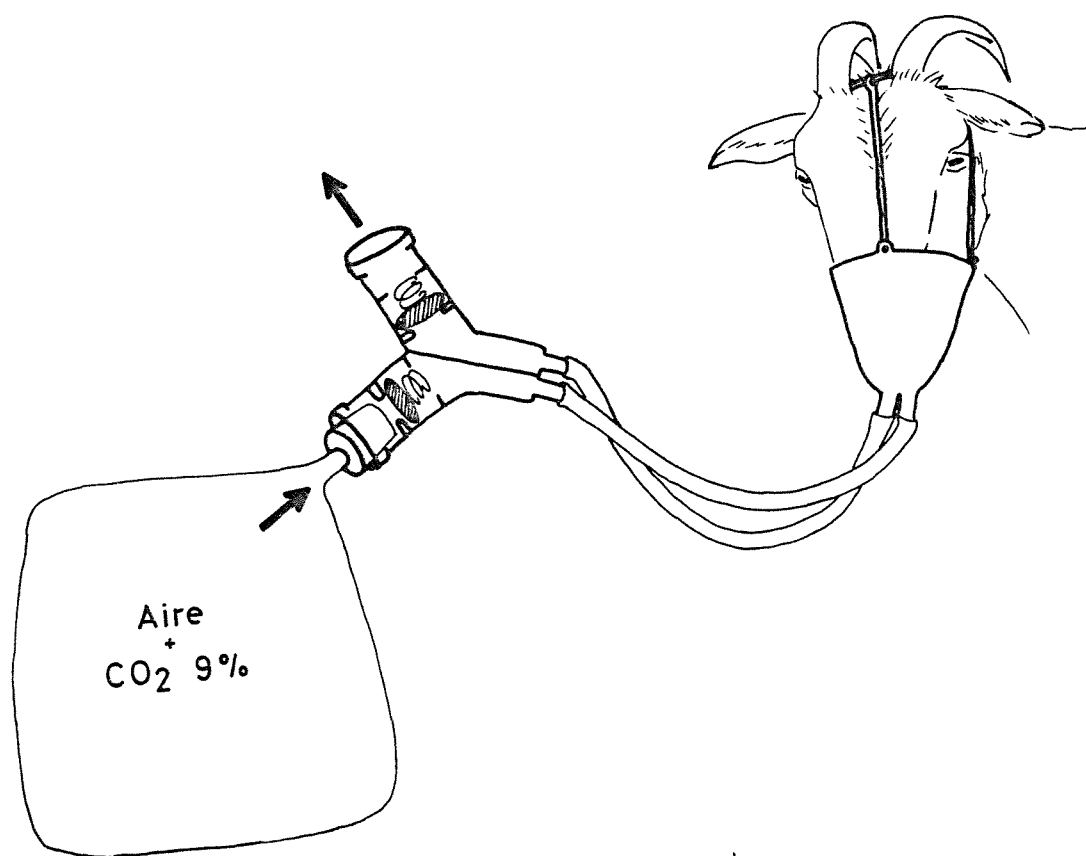


Figura 5. Representación esquemática de la técnica para la inhalación de 9% de CO₂ en aire en la cabra despierta.

El bloqueo específico de los receptores colinérgicos existentes en los vasos sanguíneos cerebrales se llevó a cabo mediante la infusión lenta, a través del cateter situado en la arteria temporal, de 1 a 2 mg de atropina (Atropina, Miró). Esta dosis es suficiente para bloquear el efecto de la administración de acetilcolina (Alborch y col., 1977b; González y col., 1979).

Los efectos del CO₂ (9% de CO₂ en aire) se estudiaron antes y durante el bloqueo de los receptores alfa y beta adrenérgicos y colinérgicos.

También se estudió la respuesta de los vasos cerebrales a la inhalación de CO₂ 1 a 2 días después de la extirpación de ambos ganglios simpáticos cervicales superiores (fase aguda de la denervación) y 7 a 16 días después de practicada dicha gangliectomía (fase crónica de la denervación) cuando el contenido en catecolaminas de los vasos cerebrales se reduce a niveles indetectables (Conde y col., 1978; Urquilla y col., 1974). Además, en este periodo de tiempo, se observa una potenciación de los efectos de la noradrenalina exógena y una disminución de los efectos de la tiramina (Alborch y col., 1977a), lo que confirma la denervación simpática del lecho vascular cerebral.

La reserpina (Serpasol, Ciba) se inyectó por vía intravenosa, en tres dosis de 1mg cada 24 horas. La reserpización produjo una disminución del efecto vasoconstric-

tor de la tiramina y del estímulo eléctrico del nervio simpático cervical (Lluch y col., 1975), así como las manifestaciones características de este estado: temblor, diarrea y obnubilación. El efecto del CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral se estudió antes y una vez que el animal estuvo reserpinizado.

Durante los experimentos se tomaron muestras de sangre arterial, a través del cateter situado en la arteria temporal, antes y durante la inhalación de CO_2 , para la determinación del pH, pCO_2 y pO_2 mediante un medidor de gases (Corning Scientific Instruments, modelo 165).

Análisis estadístico de los datos

Las medidas y los errores standard se calcularon con la ayuda de un microcomputador Olivetti p-602. Para la prueba de significación de promedios se aplicó el índice "t" de Student y sus correspondientes límites del 95% de confianza. Una probabilidad menor del 5% en favor de la hipótesis de nulidad fue considerado de valor estadístico.

R E S U L T A D O S

Efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire sobre el
flujo sanguíneo cerebral

La inhalación de 9% de CO₂ en aire aumentó progresivamente el flujo sanguíneo cerebral alcanzando el máximo efecto a los 4-5 minutos. A partir de este momento el flujo sanguíneo cerebral se mantuvo constante durante todo el tiempo que duró la inhalación de CO₂. El aumento del flujo sanguíneo cerebral fue de $68 \pm 5.3\%$ (media \pm error standard).

La Figura 6 corresponde a un registro simultáneo del flujo sanguíneo cerebral medio y pulsátil, presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca en un animal despierto antes, durante y después de la inhalación de CO₂ al 9% en aire.

Durante la inhalación de la mezcla gaseosa se produjeron variaciones de la presión arterial sistémica, que fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). La frecuencia cardíaca, sin embargo, no sufrió modificaciones estadísticamente significativas ($p > 0.1$). La Tabla 1 resume los valores del flujo sanguíneo cerebral, presión arterial media y frecuencia cardíaca en 16 cabras antes y durante los efectos del CO₂.

Las diferencias de los valores de pH, pCO₂ y pO₂ obtenidos antes y durante la inhalación de la mezcla gaseosa

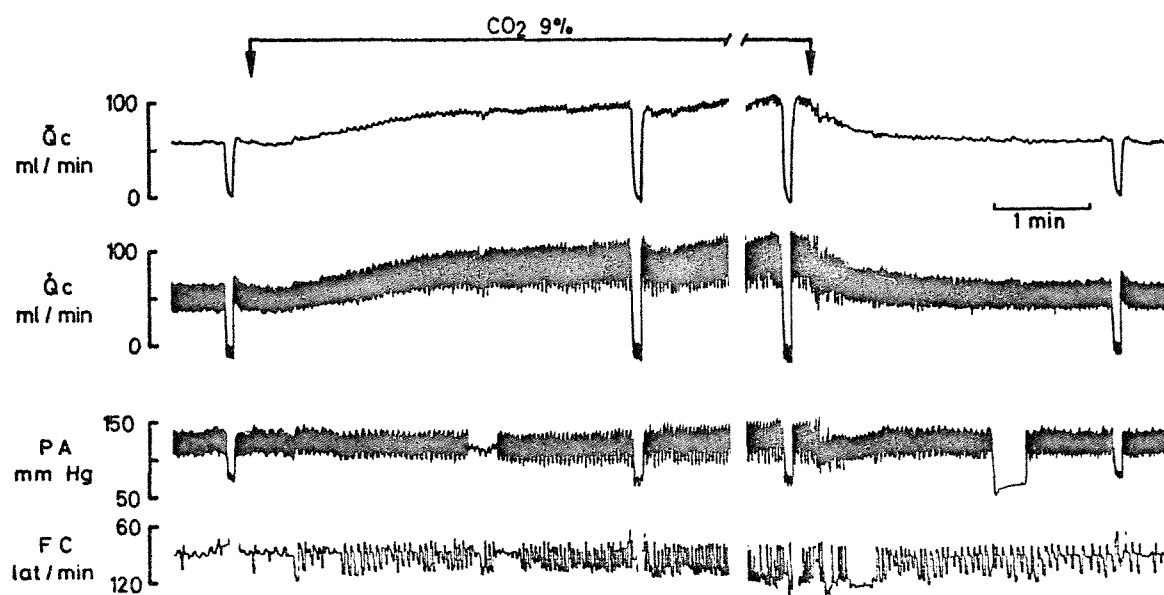


Figura 6. Registro que muestra el flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c), presión arterial sistémica (PA) y frecuencia cardíaca (FC) antes, durante y después de la inhalación de 9% de CO_2 en aire en una cabra sin anestesiarse. Las deflexiones del registro en el \bar{Q}_c , \dot{Q}_c y PA corresponden a la oclusión de la arteria carótida externa para obtener el flujo cero.

Tabla 1. Efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), presión arterial media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC) en la cabra despierta.

	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
FSC ml/min.100g	126 ± 6.2	213 ± 13.0*
PAM mm Hg	102 ± 1.3	113 ± 1.2*
FC lat/min	77 ± 5.0	88 ± 6.4

Los valores representan la media ± el error standard obtenidos en 16 cabras.

* Las diferencias entre los valores obtenidos durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Tabla 2. Valores de pH, presión parcial de oxígeno (pO_2) y presión parcial de anhídrido carbónico (pCO_2) obtenidos antes y durante la inhalación de 9% de CO_2 en aire.

	<u>NORMOCAPNIA</u>	<u>HIPERCAPNIA</u>
pH	7.41 \pm 0.01	7.26 \pm 0.01
pO_2	78 \pm 1.80	97 \pm 2.41
pCO_2	33 \pm 1.32	50 \pm 0.94

Los valores correspondientes a la media \pm el error standard obtenidos en 20 cabras. Las diferencias entre los valores de pH, pO_2 y pCO_2 durante normocapnia e hipercapnia son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

sa fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). La Tabla 2 resume las medidas de pH, $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ de la sangre arterial obtenidos en 20 cabras durante normocapnia e hipercapnia.

Variaciones del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO_2 en aire después del bloqueo selectivo de los receptores alfa adrenérgicos de los vasos cerebrales

Se midió el flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de la mezcla gaseosa en 7 cabras antes y después del bloqueo selectivo de los receptores alfa adrenérgicos de los vasos cerebrales. El bloqueo de estos receptores se realizó mediante la administración de 1 a 2 mg de fentolamina directamente en el lecho vascular cerebral, a través de un cateter de polietileno implantado en la arteria temporal.

La administración de fentolamina produjo un aumento del flujo sanguíneo cerebral del $28 \pm 1.6\%$ ($p < 0.001$) sin que hubiera modificaciones en la presión arterial sistémica ni en la frecuencia cardiaca.

El aumento del flujo sanguíneo cerebral producido por la inhalación de la mezcla gaseosa no fue estadísticamente distinto al observado durante la inhalación de

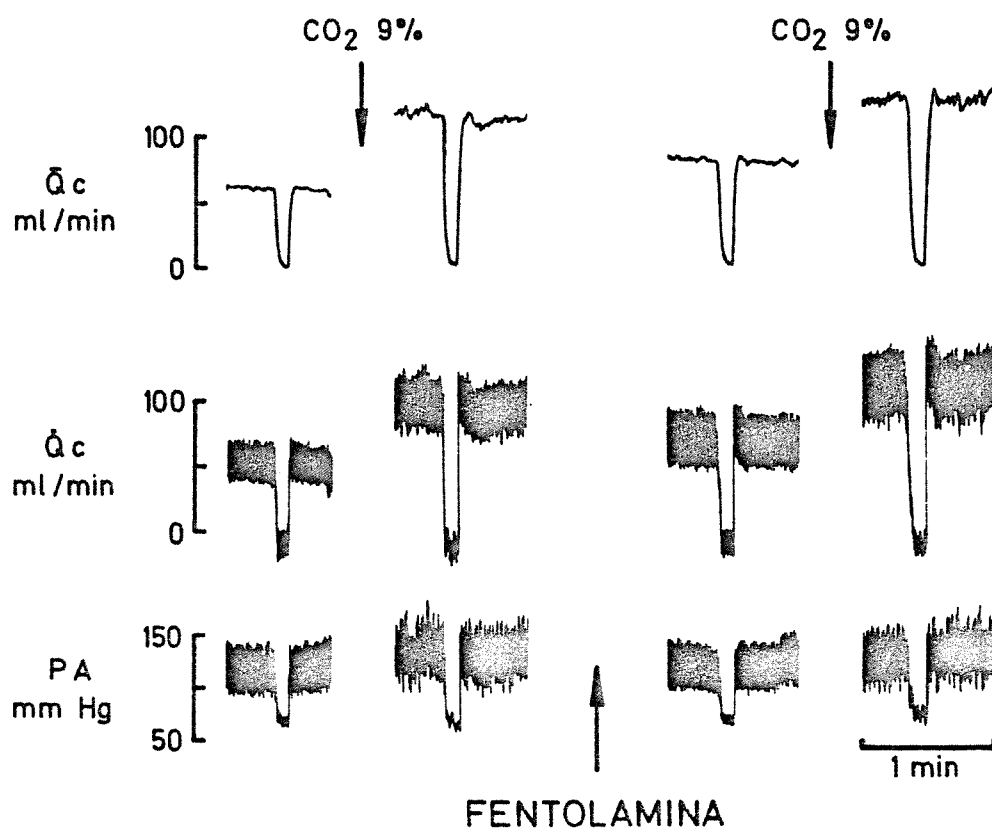


Figura 7. Registro de uno de los experimentos realizados que muestra los efectos de la inhalación de 9% de CO_2 en aire antes y después de la administración de fentolamina sobre el flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c) y la presión arterial sistémica (PA).

Tabla 3. Efectos de la inhalación de CO₂ sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión arterial media (PAM) antes y durante el bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos en los vasos sanguíneos cerebrales.

		FSC <u>ml/min.100g</u>	PAM <u>mm Hg</u>
CONTROL (n=7)	Aire	134 ± 12.2	105 ± 5.3
	CO ₂	216 ± 23.2	110 ± 7.8
FENTOLAMINA (n=7)	Aire	169 ± 16.6	105 ± 5.2
	CO ₂	246 ± 27.0	114 ± 7.1

n = al número de cabras empleado. Los valores son las medias ± el error standard.

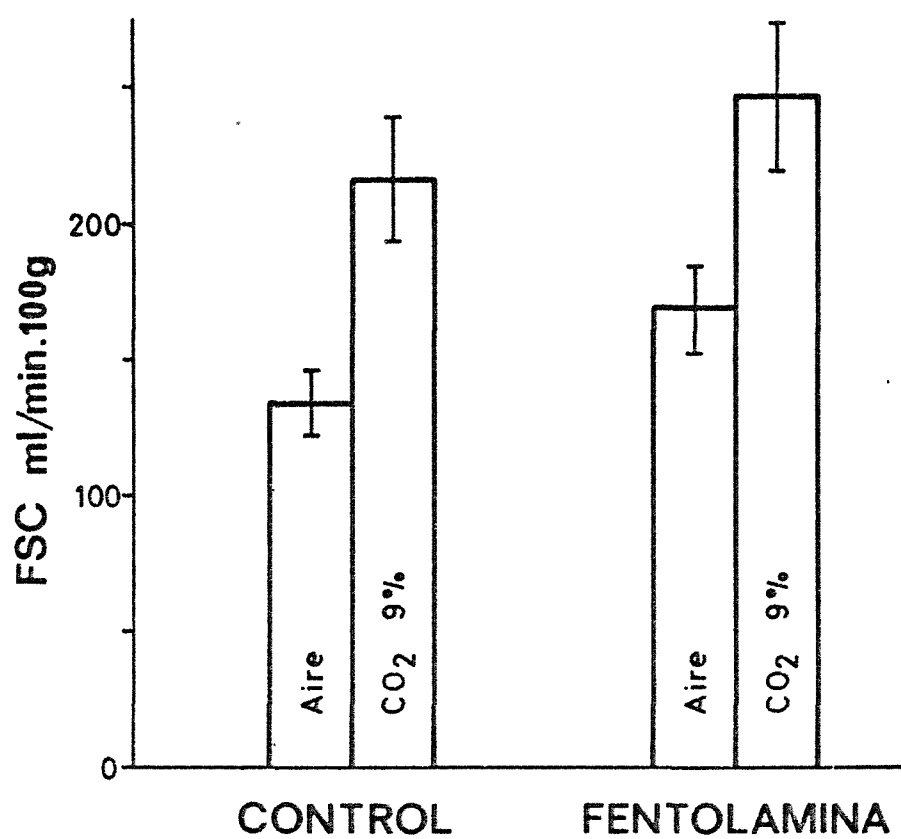


Figura 8. Respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y después del bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos con fentolamina. Los valores representan la media \pm el error standard.

la mezcla una vez bloqueados los receptores alfa adrenérgicos ($p > 0.05$).

La Figura 7 muestra un registro del flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c) y la presión arterial sistémica (PA) durante la inhalación de 9% de CO_2 en aire antes y después del bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos de los vasos cerebrales con fentolamina en uno de los experimentos realizados.

La Tabla 3 y la Figura 8, resumen los efectos de la inhalación de 9% de CO_2 en aire en todos los experimentos realizados antes y durante el bloqueo selectivo de los receptores alfa adrenérgicos sobre el flujo sanguíneo cerebral, presión arterial y frecuencia cardiaca.

Variaciones del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO_2 en aire después del bloqueo selectivo de los receptores beta adrenérgicos de los vasos cerebrales

Se midió el flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO_2 en aire en 6 cabras despiertas antes y durante el bloqueo selectivo de los receptores beta adrenérgicos de los vasos cerebrales.

El bloqueo de los receptores beta adrenérgicos se realizó mediante la administración de 1 a 2 mg de pro-

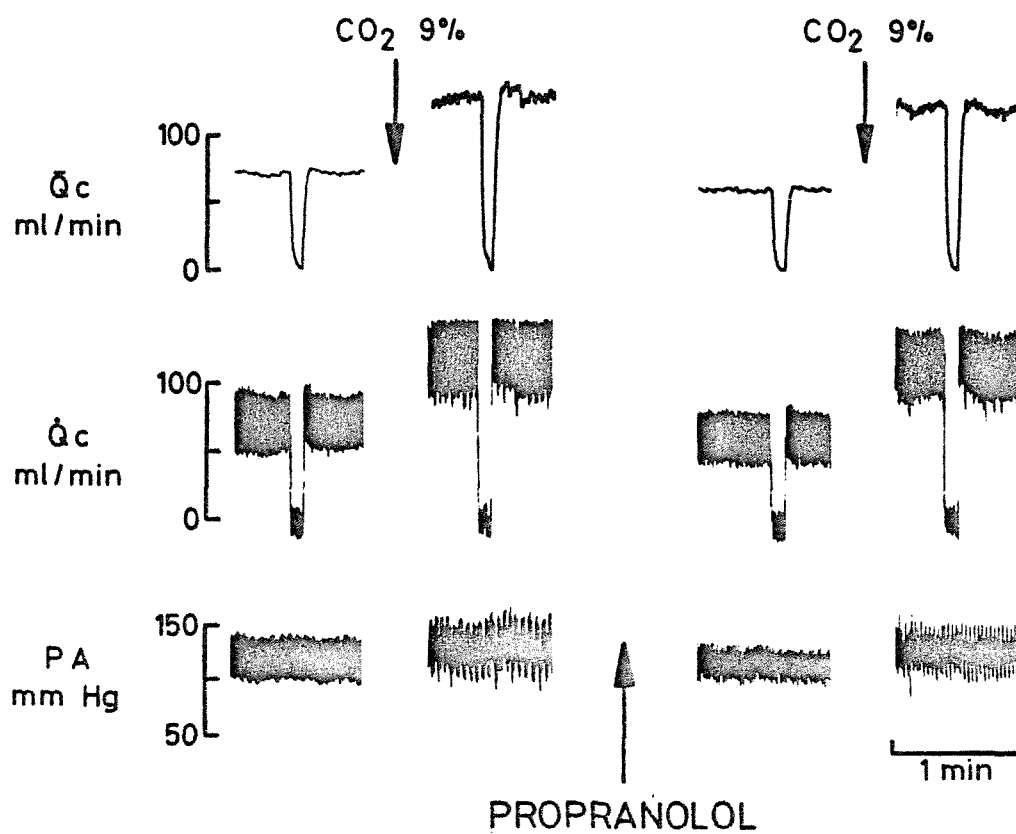


Figura 9. Registro de uno de los experimentos realizados que muestra los efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y después de la administración de propranolol sobre el flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c) y la presión arterial sistémica (PA).

pranolol directamente en la arteria maxilar interna.

La administración de propranolol produjo una disminución del flujo sanguíneo cerebral del $10.4 \pm 1.5\%$, sin modificaciones en la presión arterial sistémica ni en la frecuencia cardíaca.

El bloqueo de los receptores beta adrenérgicos de los vasos sanguíneos cerebrales no produjo cambios significativos ($p > 0.05$) en el efecto del CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral.

La Figura 9 muestra los efectos de la inhalación de 9% de CO_2 en aire sobre el flujo sanguíneo cerebral en uno de los experimentos realizados antes y durante el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos.

La Tabla 4 y la Figura 10 resumen los efectos de la hipercapnia antes y durante el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos obtenidos en 6 cabras despiertas.

Tabla 4. Efectos de la inhalación de CO₂ sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión arterial media (PAM) antes y durante el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos de los vasos cerebrales.

		FSC <u>ml/min.100g</u>	PAM <u>mm Hg</u>
CONTROL (n=6)	Aire	114 ± 9.2	105 ± 2.2
	CO ₂	186 ± 8.6	116 ± 2.9
PROPRANOLOL (n=6)	Aire	102 ± 7.2	106 ± 2.2
	CO ₂	170 ± 7.2	114 ± 2.2

n = al número de cabras empleadas. Los valores son las medias ± el error standard.

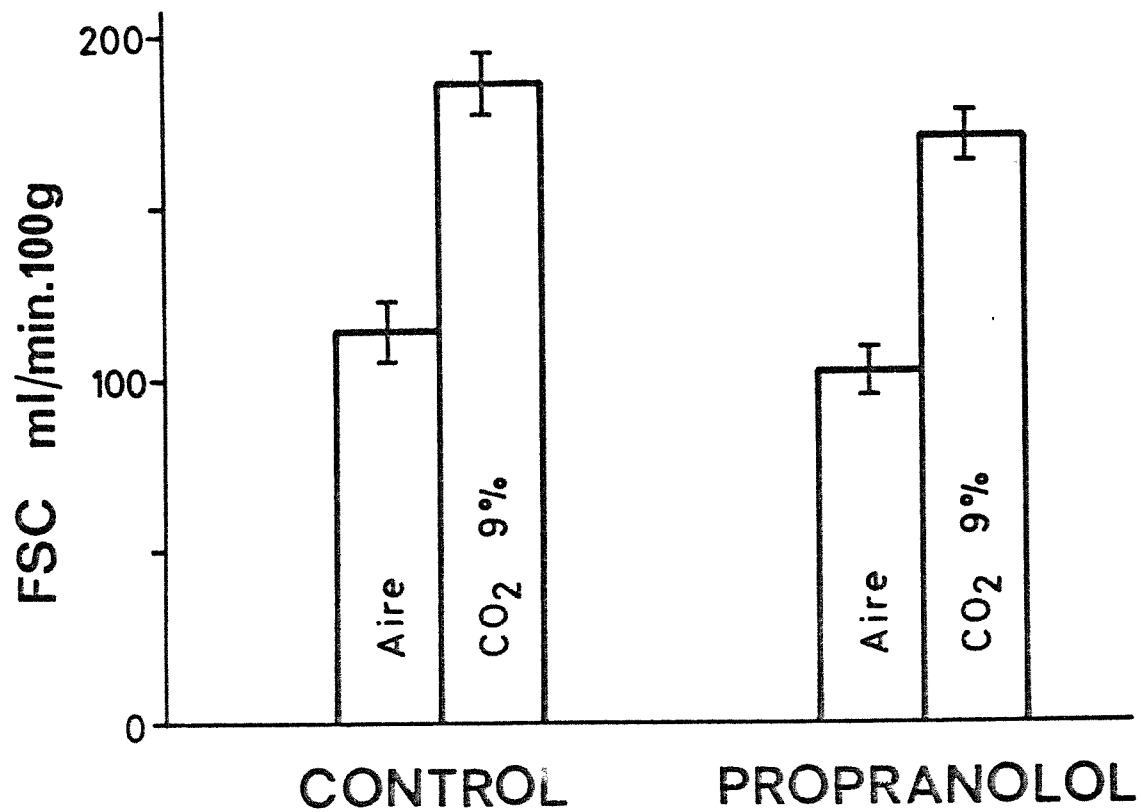


Figura 10. Respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la inhalación de 9% de CO_2 en aire antes y después del bloqueo de los receptores beta adrenérgicos del lecho vascular cerebral con propranolol. Experimentos realizados en 6 cabras. Los valores representan la media \pm el error standard.

Variaciones del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y durante el bloqueo selectivo de los receptores colinérgicos de los vasos cerebrales

Se midió el flujo sanguíneo cerebral en 6 cabras sin anestesiarse antes y durante el bloqueo selectivo de los receptores colinérgicos de los vasos cerebrales. Dicho bloqueo se llevó a cabo mediante la administración de 1 a 2 mg de atropina directamente en el lecho vascular a través de un catéter implantado en la arteria temporal. Se demostró el bloqueo colinérgico al observar la ausencia de vasodilatación cerebral producida por la administración de acetilcolina a través de la arteria temporal.

La administración de 1-2 mg de atropina no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en el flujo sanguíneo cerebral ($p > 0.05$) ni en la presión arterial sistémica ($p > 0.05$).

El flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de CO₂ fue semejante antes y después del tratamiento con atropina ($p > 0.05$) (Figuras 11 y 12 y Tabla 5).

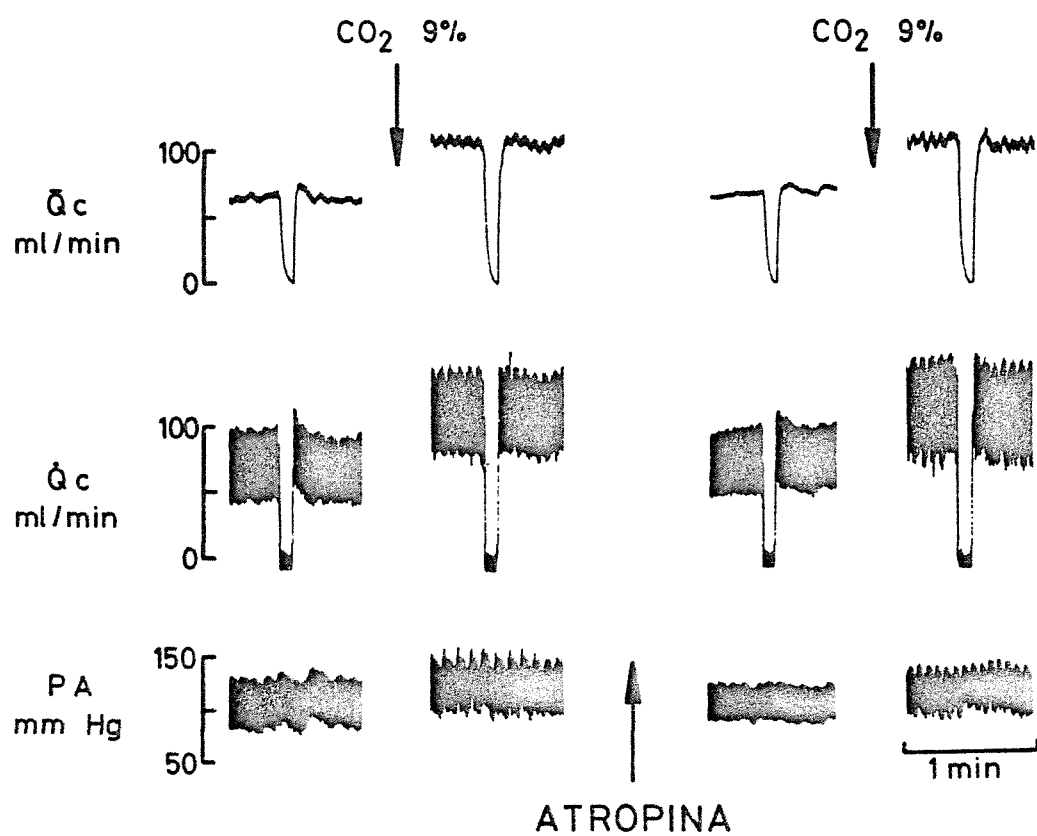


Figura 11. Registro de uno de los experimentos realizados que muestra los efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y después de la administración de atropina sobre el flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c) y la presión arterial sistémica (PA).

Tabla 5. Efectos de la inhalación de CO₂ sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión arterial media (PAM) antes y durante el bloqueo de los receptores colinérgicos de los vasos cerebrales.

		FSC <u>ml/min.100g</u>	PAM <u>mm Hg</u>
CONTROL (n=6)	Aire	110 ± 7.2	101 ± 2.4
	CO ₂	194 ± 17.2	111 ± 1.9
ATROPINA (n=6)	Aire	118 ± 8.4	102 ± 2.8
	CO ₂	202 ± 15.4	109 ± 2.3

n = número de cabras utilizadas. Los valores representan las medias ± el error standard.

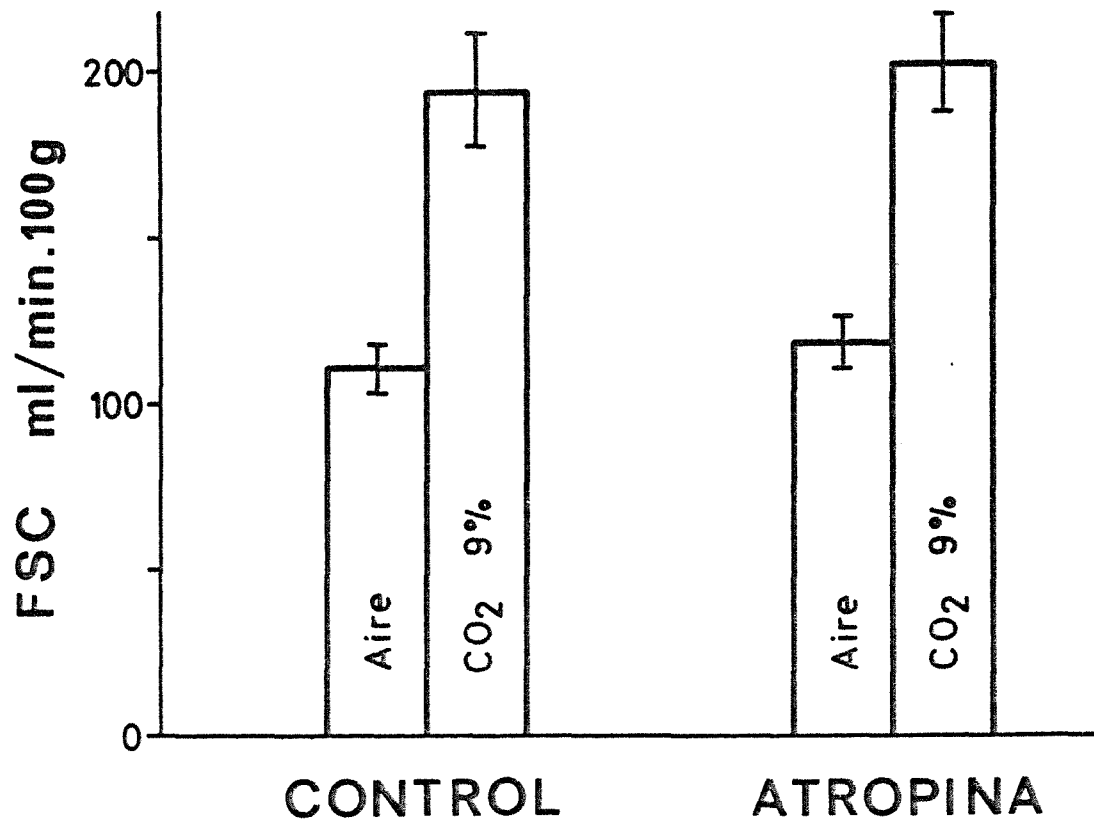


Figura 12. Respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la inhalación de CO₂ en aire antes y después del bloqueo de los receptores colinérgicos con atropina. Experimentos realizados en 6 cabras. Los valores representan la media \pm el error standard.

Variaciones del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO₂ en aire después de la denervación simpática de los vasos sanguíneos cerebrales

Se midió el flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO₂ en aire en 7 cabras despiertas antes y después de la extirpación de ambos ganglios simpáticos cervicales superiores.

La gangliectomía produjo un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral ($p < 0.001$) sin modificaciones en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca ($p > 0.05$). La resistencia vascular cerebral, calculada mediante el cociente de los valores de la presión arterial media y el flujo sanguíneo cerebral correspondiente, disminuyó significativamente ($p < 0.001$). La inhalación de CO₂ en los dos primeros días que siguieron a la gangliectomía (fase aguda de la denervación) dió lugar a unos valores de flujo sanguíneo cerebral mayores a los encontrados en situación control ($p < 0.05$) y la resistencia vascular cerebral fué significativamente menor ($p < 0.05$) que la obtenida en situación control.

Después de transcurridos 7 a 16 días de la extirpación de los ganglios cervicales superiores (fase crónica de la denervación), periodo de tiempo necesario para que los vasos cerebrales estén denervados, los valo-

res del flujo y de la resistencia vascular cerebral de las cabras denervadas fueron estadísticamente iguales que los obtenidos en las cabras control ($p > 0.05$). La presión arterial y la frecuencia cardiaca no sufrieron modificaciones significativas. En los animales denervados el flujo sanguíneo y la resistencia vascular cerebral durante la inhalación de CO_2 , no fueron distintas a las obtenidas en los animales control.

La Figura 13 corresponde al registro de los efectos de la inhalación de la mezcla gaseosa sobre el flujo sanguíneo cerebral y la presión arterial en situación control y 1 y 10 días después de la extirpación de los ganglios cervicales superiores en uno de los experimentos realizados.

La Figura 14 representa las variaciones del flujo sanguíneo y resistencia vascular cerebral antes y durante la inhalación de CO_2 en una cabra en condiciones normales y en cada uno de los 8 días siguientes a la gangliectomía.

La Tabla 6 resume los efectos de la inhalación de CO_2 en las 7 cabras normales, en un grupo de 5 cabras con denervación aguda y en un grupo de 5 cabras con denervación crónica.

En las Figuras 15 y 16 están resumidos los efec-

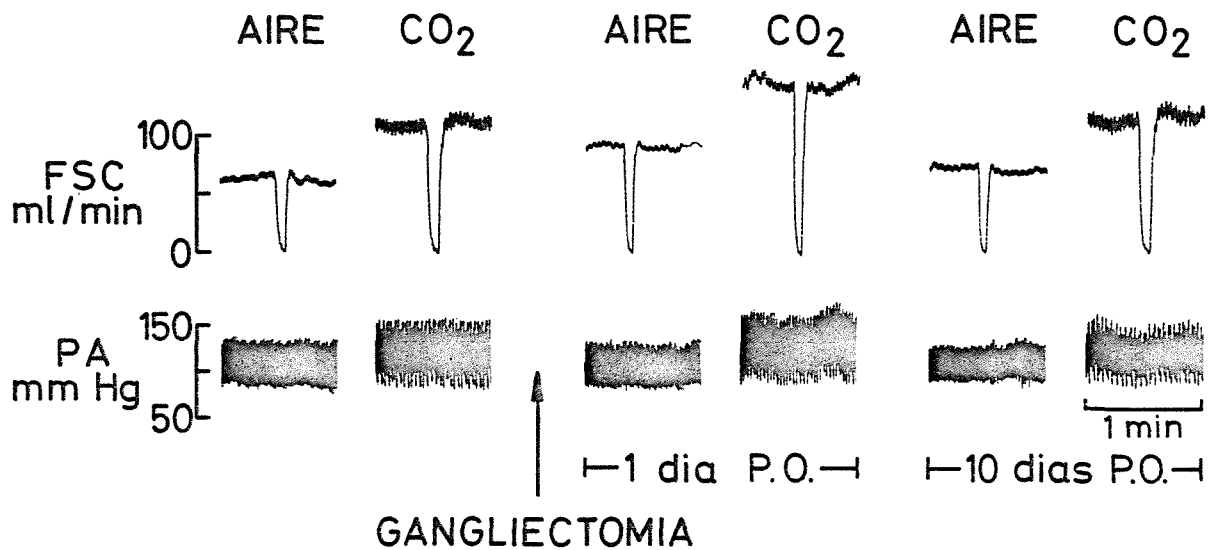


Figura 13. Registro de uno de los experimentos realizados que muestra los efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y 1 y 10 días después de la gangliectomía simpática cervical superior sobre el flujo sanguíneo cerebral medio (FSC) y la presión arterial sistémica (PA).

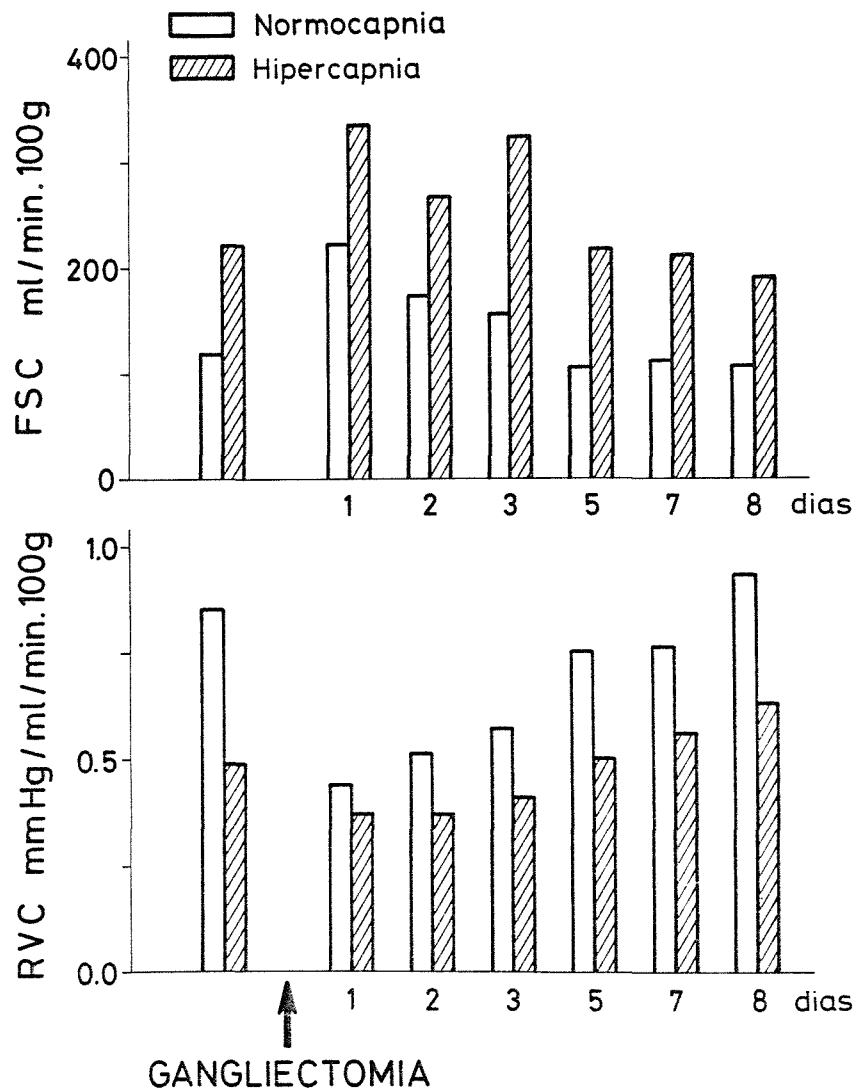


Figura 14. Efectos de la inhalación de CO_2 sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la resistencia vascular cerebral (RVC) en una cabra antes y después de la gangliectomía cervical superior.

Tabla 6. Efectos de la inhalación de CO₂ sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), presión arterial (PA) y resistencia vascular cerebral (RVC) antes y después de la extirpación de ambos ganglios simpáticos cervicales superiores

	CONTROL (n = 7)		DENERVACION			
			AGUDA ^a (n = 5)		CRONICA ^b (n = 5)	
	Aire	CO ₂	Aire	CO ₂	Aire	CO ₂
FSC ml/min.100g	115 ± 3.6	210 ± 9.6	194 ± 10.2 [*]	278 ± 12.0 [*]	126 ± 7.2	226 ± 10.2
PA mm Hg	108 ± 3.1	116 ± 3.9	105 ± 4.0	116 ± 4.8	100 ± 3.9	114 ± 1.8
RVC mm Hg/ml/min .100g	0.94 ± 0.04	0.55 ± 0.03	0.52 ± 0.03 [*]	0.40 ± 0.02 [*]	0.81 ± 0.06	0.51 ± 0.03

n = número de cabras utilizadas. Los valores representan la media ± el error standard.

* = estadísticamente significativo (p < 0.05) con respecto a la situación control.

a = medidas realizadas 1-2 días después de la gangliectomía cervical superior.

b = medidas realizadas 7-16 días después de la gangliectomía cervical superior.

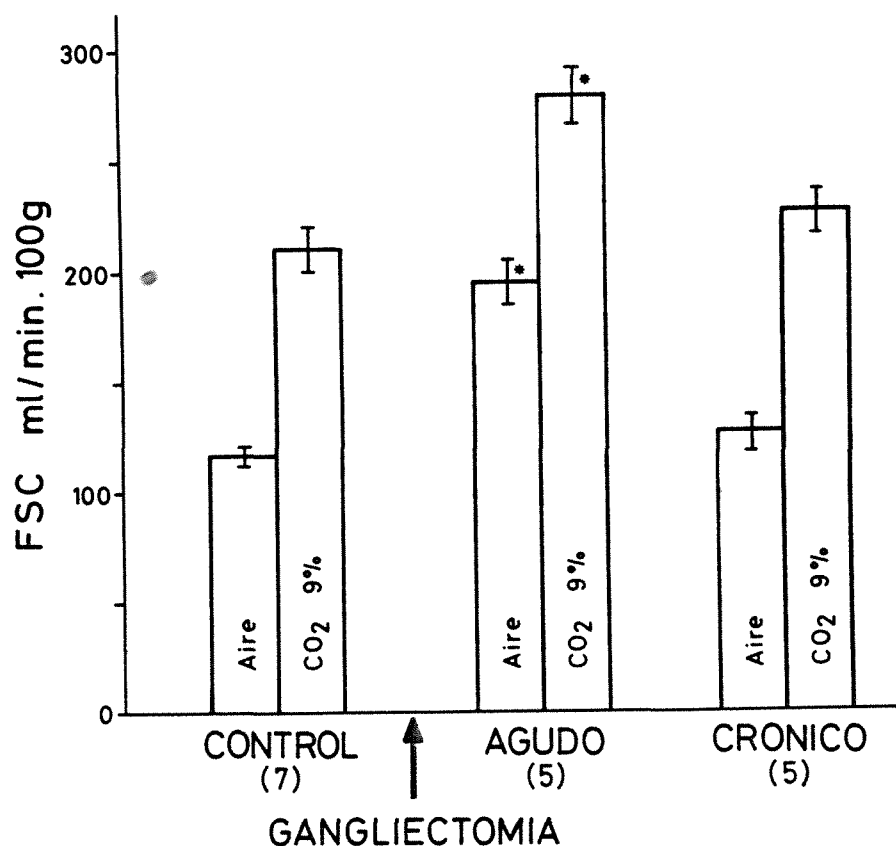


Figura 15. Respuesta del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a la inhalación de 9% de CO₂ en aire en situación control y en la fase aguda (1-2 días después de la gangliectomía) y crónica (7-16 días después de la gangliectomía) de la denervación. Los valores representan la media \pm el error standard. * = Estadísticamente significativo ($p < 0.05$) con respecto a la situación control. () = número de cabras utilizadas.

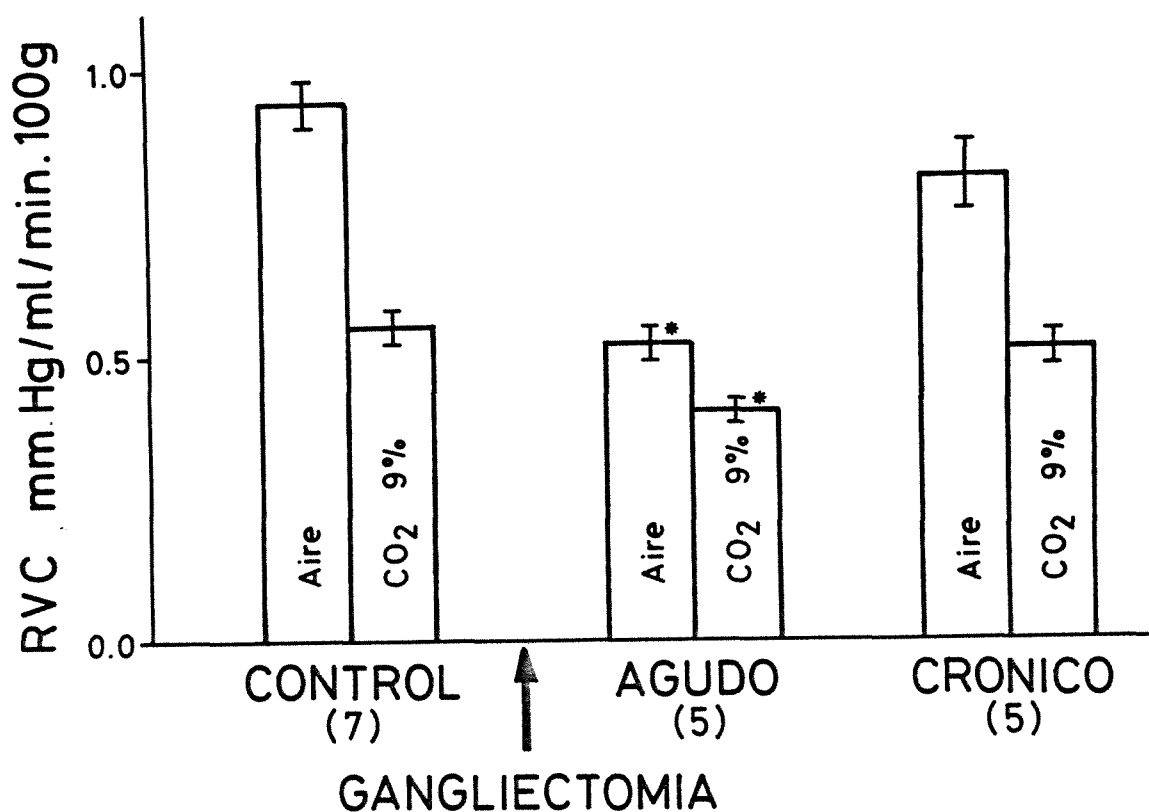


Figura 16. Respuesta de la resistencia vascular cerebral (RVC) a la inhalación de CO_2 en aire en situación control y en la fase aguda (1-2 días después de la gangliectomía) y crónica (7-16 días después de la gangliectomía) de la denervación. * = Estadísticamente significativo ($p < 0.05$) con respecto a la situación control. () = número de cabras utilizadas. Los valores representan la media \pm el error standard.

tos de la hipercapnia sobre el flujo sanguíneo cerebral y la resistencia vascular cerebral respectivamente en situación control y 1 a 2 días y 7 a 16 días después de la gangliectomía cervical superior.

Variaciones del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de 9% de CO₂ en aire después del tratamiento con reserpina

Se midió el flujo sanguíneo cerebral en 6 cabras antes y después de la administración intravenosa de 1 mg diario de reserpina durante tres días. La reserpinización produjo una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca ($p < 0.05$). El flujo sanguíneo se mantuvo igual antes y después de la reserpinización ($p > 0.05$). La resistencia vascular cerebral, calculada mediante el cociente de los valores de la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral correspondiente, disminuyó significativamente ($p < 0.05$) después de la reserpinización.

El tratamiento con reserpina no modificó significativamente ($p > 0.05$) la respuesta normal del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de CO₂. En la cabra reserpinizada la resistencia vascular cerebral fue significativamente menor ($p < 0.05$) durante la hipercapnia. En la Tabla 7 se resumen los valores de flujo san-

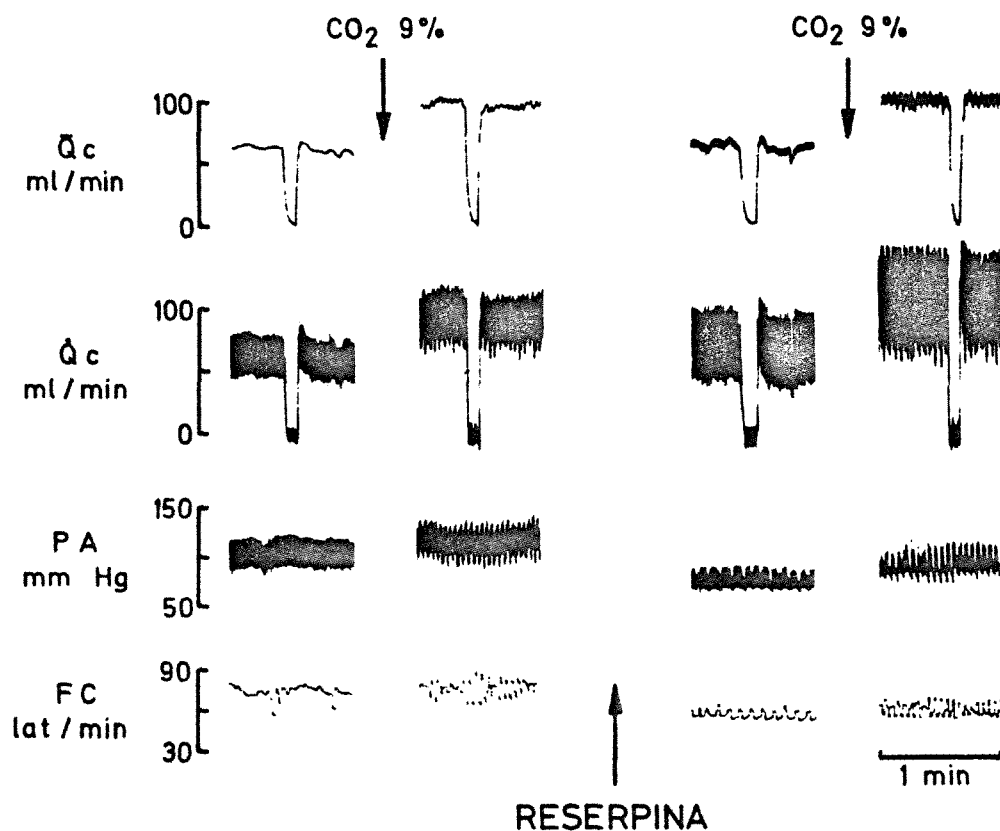


Figura 17. Registro de uno de los experimentos realizados que muestra los efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y después de la administración de reserpina sobre el flujo sanguíneo cerebral medio (\bar{Q}_c) y pulsátil (\dot{Q}_c), presión arterial sistémica (PA) y frecuencia cardíaca (FC).

Tabla 7. Efectos de la inhalación del CO₂ sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC) y resistencia vascular cerebral (RVC) antes y después del tratamiento con reserpina.

		FSC	PAM	FC	RVC
		ml/min.100g	mm Hg	lat/min	PAM/FSC
CONTROL (n=6)	Aire	117 ± 5.4	102 ± 3.9	84 ± 8.8	0.88 ± 0.04
	CO ₂	198 ± 11.2	111 ± 2.7	105 ± 16.9	0.56 ± 0.03
	Aire	128 ± 11.6	74 ± 2.7*	58 ± 5.5*	0.56 ± 0.04*
	CO ₂	193 ± 14.2	80 ± 3.0*	67 ± 9.8*	0.39 ± 0.02*

n = número de cabras. Los valores representan la media ± el error standard.

* = estadísticamente significativo (p < 0.05) con respecto a la situación control.

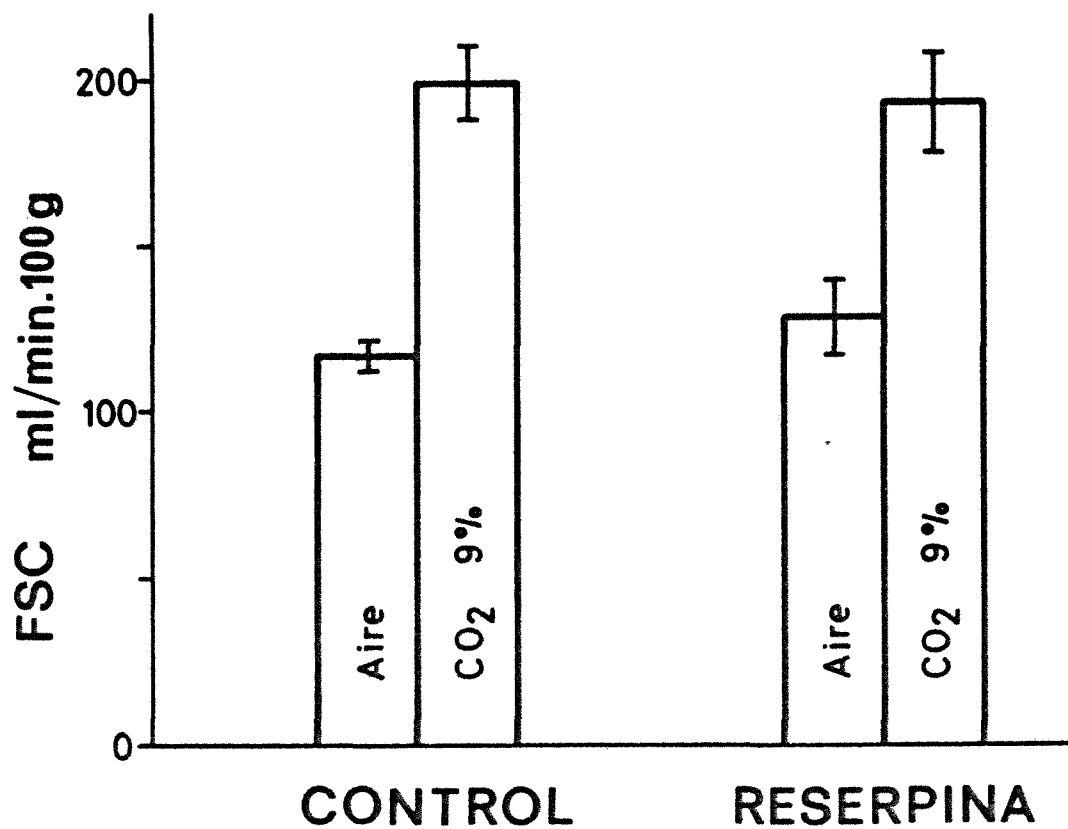


Figura 18. Respuesta del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a la inhalación de 9% de CO₂ en aire antes y después de la administración de reserpina. Experimentos realizados en 6 cabras. Los valores representan la media \pm el error standard.

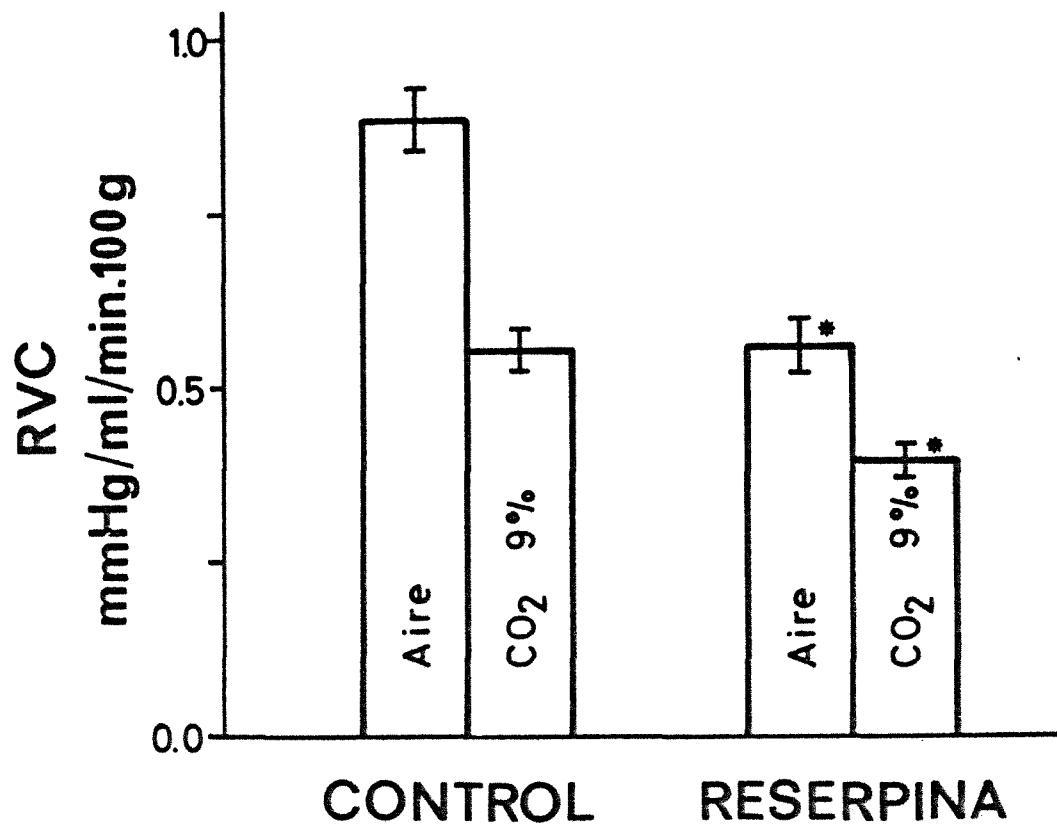


Figura 19. Respuesta de la resistencia vascular cerebral (RVC) a la inhalación de CO_2 en aire antes y después de la administración de reserpina. Experimentos realizados en 6 cabras. Los valores representan la media \pm el error standard. * = Estadísticamente significativo ($p < 0.05$) con respecto a la situación control.

guíneo cerebral, presión arterial, frecuencia cardíaca y resistencia vascular cerebral durante la inhalación de la mezcla gaseosa antes y durante la reserpinización.

La Figura 17 corresponde a un registro del flujo sanguíneo cerebral, presión arterial y frecuencia cardíaca durante la inhalación de CO_2 antes y después de la administración de reserpina.

Las Figuras 18 y 19 resumen los efectos de la hipercapnia sobre el flujo sanguíneo cerebral y la resistencia vascular cerebral respectivamente antes y después de la reserpinización.

D I S C U S S I O N

Efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire sobre el
flujo sanguíneo cerebral

Los efectos de la inhalación de altas concentraciones de CO₂ en aire sobre el lecho vascular cerebral han sido motivo de numerosas investigaciones con resultados uniformes. Tanto en animales anestesiados (Harper y Glass, 1965; Betz y Heuser, 1967; James y col., 1969; Kawamura y col., 1974) como en el hombre despierto (Kety y Schmidt, 1948b; Lambertsen y col., 1961; Skinhøj, 1972) el incremento de CO₂ en el aire inspirado produce acidosis en la sangre, disminución de la resistencia vascular cerebral y aumento del flujo sanguíneo cerebral.

Los animales sin anestesiar responden a menores concentraciones de CO₂ en aire que los animales anestesiados (Betz, 1965). Esto puede ser parcialmente explicado por la disminución de la producción de CO₂ causada por la anestesia con barbitúricos (Kety y col., 1948; Novack y col., 1963) o con anestésicos volátiles (McDowall y Harper, 1965), añadiéndose el efecto del CO₂ intrínseco al efecto vasodilatador del CO₂ del aire inspirado (Betz, 1972).

En nuestros experimentos, en la cabra sin anestesiar, la inhalación de 9% de CO₂ en aire produjo un incremento del flujo sanguíneo cerebral del 68 ± 5.3 por

ciento. La $p\text{CO}_2$ arterial aumentó hasta un valor medio de 50 ± 0.94 mmHg y el pH disminuyó a 7.26 ± 0.01 . La acidosis produjo hiperventilación y, por consiguiente, un incremento estadísticamente significativo en la $p\text{O}_2$ arterial. Estas modificaciones del flujo sanguíneo cerebral y de los gases arteriales en la cabra despierta son similares a los obtenidos por Kety y Schmidt (1948b) y Lambertsén y col. (1961) en el hombre.

Respecto a los efectos del CO_2 sobre la circulación general, hay que destacar un pequeño pero significativo aumento de la presión arterial sistémica sin modificación de la frecuencia cardíaca. Estos mismos efectos son encontrados por Wendling y col. (1967) en perros anestesiados y en el hombre (Kety y Schmidt, 1948b; Lambertsén y col., 1961).

El aumento de la presión arterial es resultado de la vasoconstricción periférica debida al aumento de noradrenalina y adrenalina en el plasma, que Tenney (1960) y Morris y Millar (1962) observaron en perros anestesiados durante la acidosis producida por inhalación de 10% de CO_2 en aire.

Efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire sobre el flujo sanguíneo cerebral antes y después del bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos

El estudio de la participación de los receptores alfa adrenérgicos de los vasos cerebrales en los cambios de resistencia vascular cerebral producidos por variaciones de la pCO₂ arterial se ha llevado a cabo mediante el bloqueo selectivo de estos receptores antes o durante la inhalación de CO₂. Mediante estos experimentos se ha llegado a resultados contradictorios.

Fraser y col. (1971), administrando fenoxibenzamina en el espacio perivascular de la superficie ventral del tronco del encéfalo durante la vasoconstricción producida por hipocapnia observaron un aumento en el calibre de los vasos. Por ello concluyeron que la respuesta a la disminución de la pCO₂ arterial está mediada por los receptores alfa adrenérgicos. En este trabajo no se hace referencia a la administración de fenoxibenzamina durante normocapnia, por lo que podría ocurrir que la vasodilatación observada se deba a la pérdida del tono alfa que produce el bloqueante adrenérgico. En los estudios realizados por otros autores (Lluch y col., 1975) así como en nuestros experimentos se observa que al administrar fentolamina directamente en el lecho vascular del cerebro se produce un aumento del flujo sanguíneo

del 29 ± 1.6 por ciento ($p < 0.05$), debido a la pérdida del tono alfa adrenérgico de los vasos cerebrales.

Corbett y col. (1972) sugieren un papel dominante del tono adrenérgico alfa en la respuesta de la circulación cerebral a la hipocapnia. En experimentos realizados en el hombre sin anestesiarse observaron que la reducción del flujo sanguíneo cerebral asociada a la hipocapnia es parcial o completamente abolida cuando los receptores alfa adrenérgicos son bloqueados con timoxamina. Sin embargo, los trabajos realizados por Hoff y col. (1972) en papiones anestesiados, utilizando como bloqueantes alfa adrenérgicos timoxamina y fenoxibenzamina, así como los realizados por Skinhøj y Lassen (1972), Mathew y col. (1975) en el hombre ofrecen resultados distintos, ya que la reducción del flujo sanguíneo cerebral al disminuir la pCO_2 arterial no se ve afectada por el bloqueo alfa adrenérgico. Las discrepancias aparentes entre estos trabajos podrían deberse a la diferente metodología empleada (Skinhøj y Lassen, 1972). Es posible que las medidas del flujo sanguíneo cerebral mediante la técnica de inhalación de radioisótopos (Veall y Mallett, 1966; Obrist y col., 1967), utilizada por Corbett y col. (1972) en el hombre, incluyan flujo sanguíneo extracerebral, obteniéndose conclusiones erróneas. Sin embargo, en el trabajo de Hoff y col. (1972) se inyectó el Xenon 133

directamente en la carótida interna a través del tronco linguo facial, después de ligar las ramas de la carótida externa (Lassen y col., 1963) con la idea de eliminar casi por completo el flujo sanguíneo cerebral. También en el hombre se han obtenido medidas del flujo cerebral prácticamente libres de flujo sanguíneo extracerebral, cuando se administra el isótopo a través de la carótida interna (Skinhøj y Lassen, 1972).

En cuanto a la posible participación de los receptores alfa adrenérgicos en la vasodilatación producida por el aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial se ha llegado a resultados más uniformes ya que no se han obtenido cambios en la disminución de la resistencia vascular cerebral frente al CO_2 después de aplicar un bloqueante específico de los receptores alfa adrenérgicos (Skinhøj, 1972; Meyer y col., 1973a; Mathew y col., 1975).

En nuestros experimentos en la cabra despierta no se ha observado ninguna variación en el incremento del flujo sanguíneo cerebral producido durante la hipercapnia después del bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos con la aplicación de fentolamina directamente en el lecho vascular cerebral. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Meyer y col. (1973a) y Skinhøj (1972) en el hombre.

Las discrepancias que nuestros experimentos

presentan con los resultados obtenidos por Kawamura y col. (1974) pueden ser debidos a la metodología experimental utilizada. Kawamura y col. (1974) utilizan animales anestesiados y, además, administran la fenoxibenzamina por vía sistémica produciendo una variación de la presión arterial sistémica. Estos dos factores pueden enmascarar la respuesta cerebral a la hipercapnia. En nuestros experimentos la administración de fentolamina fue local, directamente en el lecho vascular cerebral, sin alterar la presión arterial sistémica (de 105 ± 5.3 mmHg en situación control pasó a 105 ± 5.2 mmHg de presión arterial media después de la administración de fentolamina). La dosis de fentolamina utilizada en nuestros experimentos (1 mg) es suficiente para bloquear la vasoconstricción cerebral producida por noradrenalina, tiramina y el estímulo simpático (Lluch y col., 1973; Lluch y col., 1975).

Por otra parte, si la reactividad vasomotora cerebral a los cambios de la pCO_2 arterial estuviera controlada por la actividad alfa adrenérgica, su bloqueo daría lugar a una mayor vasodilatación durante la hipercapnia, y en ningún caso menor, ya que el estímulo de los receptores alfa adrenérgicos produce vasoconstricción cerebral. Por otra parte, si la vasoconstricción cerebral inducida por la hipocapnia fuera mediada por los recepto-

res alfa adrenérgicos, se produciría una disminución de la vasoconstricción cerebral al ser bloqueados estos receptores. Como hemos visto anteriormente (Hoff y col., 1972; Skinhøj y Lassen, 1972; Mathew y col., 1975) esta circunstancia no ocurre.

Podemos concluir por tanto, que el bloqueo alfa adrenérgico de los vasos cerebrales produce cambios en el flujo sanguíneo cerebral pero no altera la vasodilatación cerebral inducida por inhalación de CO₂.

Efectos de la inhalación de 9% de CO₂ en aire sobre el flujo sanguíneo cerebral antes y después del bloqueo de los receptores beta adrenérgicos

La existencia de receptores adrenérgicos beta en el lecho vascular cerebral ha sido demostrada tanto in vivo (Lowe y Gilboe, 1971; Lluch y col., 1973; Oberdörster y col., 1973; Zimmer y col., 1974) como in vitro (Edvinsson y Owman, 1974; Toda, 1974; Edvinsson y col., 1976; Shibata y col., 1977; Cheng y Shibata, 1978). En nuestros experimentos la administración de 1-2 mg de propranolol directamente en el lecho vascular cerebral produce una ligera disminución del flujo sanguíneo cerebral sin producir cambios ostensibles en la presión arterial sistémica ni en la frecuencia cardíaca. A las mismas conclusiones llegan otros autores. Mathew y col. (1975) al

administrar propranolol a pacientes con enfermedades cerebrovasculares, observaron una marcada disminución del flujo sanguíneo cerebral. Esta gran reducción del flujo está relacionada probablemente con el exceso de adrenalina y noradrenalina encontrado en el cerebro de estos pacientes (Meyer y col., 1973b). Así, al eliminar el tono vasodilatador beta adrenérgico se hace más patente el efecto vasoconstrictor de la adrenalina y noradrenalina.

Además se ha sugerido que parte de la reducción del flujo sanguíneo cerebral producida por el propranolol puede ser debida a cambios en el metabolismo cerebral (Meyer y col., 1974; McCulloch y col., 1975).

El papel de los receptores adrenérgicos beta en la respuesta de los vasos cerebrales durante hipercapnia no está esclarecido. Algunos autores (McCulloch y col., 1975; MacKenzie y col., 1976) sostienen que la infusión de propranolol a través de la arteria carótida interna en papiones anestesiados produce una disminución de la reactividad de los vasos cerebrales a las variaciones de $p\text{CO}_2$ arterial. Este efecto se acompaña de una gran reducción del consumo cerebral de O_2 , de la captación cerebral de glucosa y de la presión arterial sistémica.

Meyer y col. (1974) y Mathew y col. (1975) en pacientes con trastornos cerebrovasculares, así como Hemmingsen y col. (1979) en ratas, observan que el proprano-

lol no modifica o modifica moderadamente la respuesta de los vasos sanguíneos cerebrales a las variaciones de $p\text{CO}_2$ arterial.

Para Aoyagi y col. (1976) el efecto del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos sobre la reactividad de los vasos cerebrales a la hipercapnia es diferente según la vía de administración del propranolol, ya que se reduce cuando es administrado por vía intravertebral, pero no cuando se infunde por vía intravenosa.

Nuestros resultados obtenidos en la cabra sin anestesiarse indican que el bloqueo específico de los receptores beta adrenérgicos no modifica el incremento del flujo sanguíneo cerebral producido por el aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial. Puesto que se utilizan dosis pequeñas (1 mg) no se modifica la presión arterial sistémica. En los trabajos de McCulloch y col. (1975) y MacKenzie y col., (1976) la administración de propranolol produce una marcada disminución de la presión arterial sistémica, lo que podría explicar la disminución de la respuesta de los vasos cerebrales al CO_2 . En efecto, Harper y Glass (1965) observan que la reactividad al CO_2 está relacionada con la presión arterial sistémica, de tal manera que a bajas presiones arteriales disminuye la vasodilatación cerebral a la hipercapnia.

Teniendo en cuenta los hechos mencionados anteriormente y considerando los resultados del presente trabajo experimental, podemos sugerir que la reactividad vascular cerebral al aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial no está mediada por los receptores beta adrenérgicos existentes en los vasos sanguíneos cerebrales.

Efectos de la inhalación de 9% de CO_2 en aire antes y durante el bloqueo de los receptores colinérgicos mediante la administración de atropina

Se ha demostrado, tanto in vivo (Carpi y col., 1972; Scremin y col., 1973; Kuschinsky y col., 1974; Matsuda y col., 1976; Alborch y col., 1977b; D'Alecy y Rose, 1977) como in vitro (Edvinsson y col., 1972a; Toda, 1974; Edvinsson y col., 1977), la presencia de receptores colinérgicos en los vasos sanguíneos cerebrales. Sin embargo, parece ser que no juegan papel alguno en el mantenimiento de un tono vasodilatador colinérgico cerebral como lo prueban los resultados obtenidos en la cabra despierta (González y col., 1979). La administración de 1 a 2 mg de atropina, directamente en el lecho vascular cerebral, no produce cambios estadísticamente significativos en el flujo sanguíneo cerebral ($p > 0.05$) ni modifica la presión arterial media ($p > 0.05$) ni la frecuencia cardíaca ($p > 0.05$). Estos hechos están de acuerdo con los resulta-

dos obtenidos por otros autores al seccionar las fibras nerviosas de naturaleza colinérgica parasimpática que inervan los vasos sanguíneos cerebrales (Bates y Sundt, 1976; Hoff y col., 1977; Pinard y col., 1979) y con los resultados obtenidos al administrar el bloqueante específico colinérgico, atropina, por distintas vías (Rovere y col., 1973; Kuschinsky y col., 1974; Kawamura y col., 1975; Aubineau y Sercombe, 1977; D'Alecy y Rose, 1977; Alborch y col., 1977b).

Las evidencias existentes sobre la presencia de receptores colinérgicos en el lecho vascular cerebral, y el hecho de que un incremento en la $p\text{CO}_2$ arterial esté asociado con liberación de acetilcolina en el cortex cerebral (Metz, 1971) han hecho pensar que el efecto vasodilatador producido por el CO_2 esté mediado por la excitación de fibras colinérgicas. Esto daría lugar a que el bloqueo de los receptores colinérgicos de los vasos sanguíneos cerebrales impediría la acción vasodilatadora cerebral del CO_2 .

La administración de 1 a 2 mg de atropina directamente en el lecho vascular de la cabra sin anestesiarse no produjo modificación del incremento del flujo sanguíneo cerebral que tiene lugar durante hipercapnia ($p > 0.05$) en ninguno de los animales utilizados. Esto parece indicar que la vasodilatación producida por la inhalación de

CO₂ no se debe al estímulo de los receptores colinérgicos existentes en los vasos cerebrales.

Rovere y col. (1973) inyectando atropina por vía intraperitoneal a ratas anestesiadas observaron que el efecto vasodilatador producido por hipercapnia es totalmente abolido, mientras que la administración de eserina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) potencia el efecto vasodilatador del CO₂. Estos resultados sugieren que el efecto del CO₂ sobre la resistencia cerebrovascular es ejercida a través de un mecanismo en el que participen vías nerviosas colinérgicas. El hecho de que estos autores observen una disminución significativa de la presión arterial media durante la hipercapnia después del bloqueo de los receptores colinérgicos hace pensar que la causa de la disminución del efecto del CO₂ sea debida, al menos en parte, a la disminución de la presión arterial sistémica. En nuestros experimentos la presión arterial media durante el bloqueo de los receptores colinérgicos no sufre variación alguna (González y col., 1979).

En estudios realizados en papiones anestesiados (Kawamura y col., 1975) se obtiene también una reducción del efecto vasodilatador del CO₂ cuando se infunde atropina por vía intravertebral. Esta reducción no aparece cuando la atropina se administra por vía intraperitoneal. Asimismo, la administración de neostigmina (inhibidor de

la acetilcolinesterasa) por vía intravertebral potenció el efecto vasodilatador de la hipercapnia, no produciendo tal efecto si se administraba por vía intracarotídea (Aoyagi y col., 1975).

En contra de estas opiniones y de acuerdo con nuestros resultados están los obtenidos por Hoff y col. (1977) al estudiar la respuesta de la circulación cerebral a la hipercapnia después de la sección del VII par craneal en papiones. Estos autores encontraron que la respuesta del flujo sanguíneo cerebral a los cambios de CO_2 no fue alterada por la sección unilateral o bilateral del nervio facial. Asimismo, la sección intracraneal ipsilateral del VII y VIII pares craneales (Bates y Sundt, 1976) solo produce una pequeña e insignificante reducción de la respuesta del flujo sanguíneo cerebral al CO_2 .

Parece, por tanto, lógico sugerir que el efecto vasodilatador del CO_2 no depende de la estimulación de los receptores colinérgicos existentes en los vasos sanguíneos cerebrales.

Respuesta vascular cerebral a la inhalación de CO₂ después de la denervación simpática de los vasos sanguíneos cerebrales

La presencia de un plexo nervioso simpático bien desarrollado en los vasos sanguíneos cerebrales ha sido descrita en numerosos animales de laboratorio (Iwayama y col., 1970; Nelson y Rennels, 1970; Nielsen y col., 1971a; Edvinsson y col., 1972a; Dahl, 1973; Hernández-Pérez y Stone, 1974) y en el hombre (Nelson y col., 1972; Edvinsson y col., 1976). Mediante la utilización de técnicas histoquímicas se ha comprobado que la organización y densidad de la inervación simpática de los vasos piales es comparable a la existente en otros lechos vasculares densamente inervados como la arteria mesentérica (Nielsen y col., 1971) o la arteria femoral (Rosenblum, 1976).

Estudios con microscopia de fluorescencia han demostrado la ausencia de terminaciones nerviosas simpáticas en los vasos cerebrales después de la extirpación del ganglio simpático cervical superior (Nielsen y Owman, 1967; Waltz y col., 1971). En cambio la extirpación del ganglio estrellado o la sección del nervio simpático cervical (descentralización) solo reducen parcialmente el número de terminaciones nerviosas simpáticas de los vasos cerebrales (Nielsen y Owman, 1967; Edvinsson y col., 1972c). Esto indica que las terminaciones perivasculares descritas

en las arterias cerebrales proceden de neuronas localizadas en el ganglio cervical superior.

Esta localización se demuestra también porque el contenido del neurotransmisor después de la gangliectomía va desapareciendo de las terminaciones nerviosas que degeneran progresivamente (Waltz y col., 1971; Emmelin y Trendelenburg, 1972; Conde y col., 1978).

El efecto de la denervación sobre la vasodilatación cerebral producida por la hipercapnia ha sido objeto de numerosos estudios en los que se han obtenido resultados contradictorios. Stone y col. (1974) han descrito que la denervación crónica de los vasos sanguíneos cerebrales mediante extirpación de ambos ganglios cervicales superiores, en el macaco, redujo la sensibilidad del lecho vascular cerebral al aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial.

Waltz y col. (1971) en gatos anestesiados y Hernández y col. (1971) en macaco observan que las variaciones del flujo sanguíneo cerebral producidas durante la hipercapnia no sufren modificaciones después de la gangliectomía cervical superior crónica. Estos hechos están de acuerdo con los resultados que hemos obtenido en la cabra despierta. El aumento del flujo sanguíneo cerebral producido por la inhalación de CO_2 no sufre variaciones significativas ($p > 0.05$) 7 a 16 días después de haber extirpado

ambos ganglios simpáticos cervicales superiores.

James y col. (1969) y Deshmukh y col. (1971) observan que la sección del nervio simpático cervical aumenta la respuesta vascular cerebral al CO_2 . Sin embargo, en estos experimentos, no se puede considerar que el lecho vascular cerebral de los animales utilizados esté totalmente denervado ya que la sección nerviosa fue proximal al ganglio cervical superior (Nielsen y Owman, 1967; Edvinsson y col., 1972a). Además en ambos casos, la medida del flujo sanguíneo cerebral durante la hipercapnia se realizó inmediatamente después de seccionar el nervio simpático cervical a nivel del cuello.

En nuestros experimentos el flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de CO_2 en aire inmediatamente después de la extirpación del ganglio simpático cervical superior es significativamente mayor que antes de dicha gangliectomía ($p < 0.005$). Sin embargo, esto no quiere decir que el sistema nervioso simpático sea el responsable de la vasodilatación cerebral producida durante la hipercapnia, sino que es el resultado del efecto vasodilatador del CO_2 más la disminución de la resistencia vascular cerebral ($p < 0.001$) causada por la eliminación del tono adrenérgico de los vasos sanguíneos cerebrales al extirpar dicho ganglio simpático (Edvinsson y col.,

1971, Sercombe y col., 1975; Alborch y col., 1977a). Como puede observarse en la figura 13, a medida que el tono simpático vascular se va recuperando debido a las catecolaminas circulantes el flujo sanguíneo cerebral durante el CO_2 alcanza valores iguales a los obtenidos antes de la denervación.

Podemos pues sugerir que las fibras nerviosas perivasculares no son mediadoras de la vasodilatación cerebral producida por la inhalación de CO_2 .

Respuesta de los vasos cerebrales a la inhalación de CO_2 después del tratamiento con reserpina

El tratamiento de la cabra con reserpina reduce el contenido de catecolaminas de los vasos sanguíneos cerebrales a niveles indetectables (Urquilla y col., 1974; Conde y col., 1978), dando lugar a que el efecto vasoconstrictor cerebral de la tiramina sea parcialmente eliminado (Lluch y col., 1975; Alborch y col., 1977a). La denervación farmacológica producida por la reserpina ocasiona una pérdida del tono alfa adrenérgico, que da lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca ($p < 0.05$), disminución de la resistencia vascular cerebral ($p < 0.05$) y de la presión arterial sistémica ($p < 0.05$), no produciendo ninguna variación en el flujo sanguíneo cerebral ($p > 0.05$).

En condiciones normales de reserpinización la inhalación de CO_2 produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral similar al obtenido en el animal en condiciones normales, mientras que la resistencia vascular cerebral es significativamente menor que la encontrada antes de la administración de reserpina. Esto indica que además del efecto normal del CO_2 sobre el músculo liso vascular hay una pérdida de tono simpático de los vasos cerebrales debido a la reserpinización, hecho que coincide con lo que hemos encontrado inmediatamente después de la gangliectomía simpática cervical superior.

A partir de estos resultados podemos sugerir que la integridad de las terminaciones simpáticas perivasculares no son esenciales para la producción de la vasodilatación cerebral que tiene lugar durante la hipercapnia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN

El presente trabajo va encaminado a aportar datos acerca del mecanismo a través del cual el CO_2 produce su efecto vasodilatador cerebral. Ya que los vasos sanguíneos cerebrales tienen una rica inervación, que juega un importante papel funcional en el mantenimiento de su tono y en la regulación de la circulación cerebral, quisimos estudiar si existe o no una participación de dicha inervación en el aumento del flujo sanguíneo cerebral que produce el CO_2 en el animal despierto. Se llevaron a cabo dos tipos de experimentos:

- Bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos (alfa y beta) o colinérgicos existentes en los vasos cerebrales.

- Eliminación de la inervación simpática de los vasos cerebrales, mediante gangliectomía simpática cervical superior o tratamiento con reserpina.

Todos los experimentos se realizaron en la cabra. La implantación de un medidor electromagnético de flujo en la arteria maxilar interna y un cateter en la arteria temporal, nos permite obtener un registro continuo y simultáneo del flujo sanguíneo cerebral, presión arterial y frecuencia cardiaca en el animal despierto y en condiciones cardiorrespiratorias estables. Para producir

hipercapnia los animales inhalaron espontáneamente, a través de una máscara especial y una válvula doble, la mezcla de 9% de CO_2 en aire contenida en un saco.

Los resultados fueron los siguientes:

1. La inhalación de CO_2 al 9% en aire produjo, en todos los experimentos, un incremento del flujo sanguíneo cerebral y un ligero aumento de la presión arterial al mismo tiempo que una disminución del pH y un aumento de los valores de pCO_2 y PO_2 .

2. El aumento del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de CO_2 antes y después de la administración de fentolamina (bloqueante específico adrenérgico alfa) o propranolol (bloqueante específico adrenérgico beta) no fue significativamente distinto.

3. El incremento del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de CO_2 antes y después de la administración del bloqueante específico de los receptores colinérgicos, atropina, no fue significativamente distinto.

4. Durante la fase aguda de la denervación (1 - 2 días después de la extirpación de ambos ganglios cervicales superiores) el flujo sanguíneo cerebral, durante la inhalación de CO_2 , fue significativamente mayor que en situación control.

5. Antes y después de la denervación simpática,

mediante gangliectomía cervical superior (fase crónica de la denervación) o por administración de reserpina, el flujo sanguíneo cerebral durante hipercapnia fue semejante al observado en situación control.

CONCLUSIONES

1. Los experimentos realizados en la cabra despierta demuestran que la inhalación de altas concentraciones de CO_2 en aire produce cambios en el flujo sanguíneo cerebral y presión arterial sistémica así como variaciones en el pH, pCO_2 y pO_2 arteriales similares a los observados en el hombre.

2. El bloqueo de los receptores adrenérgicos (alfa o beta) o colinérgicos de los vasos sanguíneos cerebrales de la cabra no afecta a la respuesta vasodilatadora cerebral producida por la inhalación de CO_2 .

3. La integridad de las terminaciones simpáticas perivasculares no es condición indispensable para la vasodilatación cerebral que se produce durante hipercapnia. Prueba evidente es, que el tratamiento con reserpina o bien la denervación, no impide el incremento del flujo sanguíneo cerebral debido a la inhalación de CO_2 . Sin embargo, cuando los vasos están ya dilatados por tratamiento previo con reserpina o bien durante la fase aguda de la gangliectomía, la disminución de la resistencia vascular cerebral se ve aumentada durante la hipercapnia al compararla con la de los animales control, debido a que el CO_2 ejerce su efecto sobre los vasos en que el tono adrenérgico normal ha

sido parcial o totalmente eliminado. En los vasos cerebrales cronicamente denervados el tono vascular se "restablece", debido, quizás, al desarrollo de supersensibilidad de los receptores alfa adrenérgicos a las catecolaminas circulantes y así la respuesta de los vasos cerebrales al CO_2 es similar a la que encontramos en los animales intactos.

B I B L I O G R A F I A

ALBORCH, E., GOMEZ, B., DIEGUEZ, G., MARIN, J. and LLUCH, S.: Cerebral blood flow and vascular reactivity after removal of the superior cervical sympathetic ganglion in the goat. *Circ. Res.* 41: 278-282, 1977a.

ALBORCH, E., MARTIN, G. and BAGUENA, J.: Influence of cholinergic receptors on cerebral blood flow of the goat. En: Cerebral Function, Metabolism and Circulation, D.H. Ingvar and N.A. Lassen (eds) pp. 298-299, Munksgaard. Copenhagen, 1977b.

ALBORCH, E., VILA, C. and BAGUENA, J.: Possibility of a functional relationship between adrenergic and cholinergic innervation in cerebral arteries of the goat. En: Cerebral Blood Flow and Metabolism, F. Gotoh, H. Nagai and Y. Tazaki (eds) pp. 126-127, Munksgaard. Copenhagen, 1979.

ALEXANDER, S.C., WOLLMAN, H., COHEN, P.J., CHASE, P.E. and BEHAR, M.: Cerebrovascular response to PaCO_2 during halothane anesthesia. *J. Appl. Physiol.* 19: 561-565, 1964.

ALM, A.: Radioactively labelled microspheres in regional cerebral blood flow determinations. A study on monkeys with 15 and 35 μm spheres. *Acta Physiol. Scand.* 95: 60-65, 1975.

ALM, A. and BILL, A.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta*

Physiol. Scand. 88: 84-94, 1973.

ANDERSSON, B. and JEWELL, P.A.: The distribution of carotid and vertebral blood in the brain and spinal cord of the goat. Quart. J. Exp. Physiol. 41: 462-474, 1956.

AOYAGI, M., MEYER, J.S., DESHMUKH, V.D., OTT, E.O., TAGASHIRA, Y., KAWAMURA, Y., MATSUDA, M., ACHARI, A.N. and CHEE, A.N.C.: Central cholinergic control of cerebral blood flow in the baboon. Effect of cholinesterase inhibition with neostigmine on autoregulation and CO₂ responsiveness. J. Neurosurg. 43: 689-705, 1975.

AOYAGI, M., DESHMUKH, V.D., MEYER, J.S., KAWAMURA, Y. and TAGASHIRA, Y.: Effect of beta-adrenergic blockade with propranolol on cerebral blood flow, autoregulation and CO₂ responsiveness. Stroke 7: 291-295, 1976.

AUBINEAU, P. and SERCOMBE, R.: Evidence for a double cholinergic mechanism capable of reducing the tone of cerebral arteries. En: Cerebral Function, Metabolism and Circulation, D.H. Ingvar and N.A. Lassen (eds) pp. 296-297, Munksgaard. Copenhagen, 1977.

BALDWIN, B.A.: The anatomy of the arterial supply to the cranial regions of the sheep and ox. Am. J. Anat. 115: 101-118, 1964.

BALDWIN, B.A. and BELL, F.R.: The anatomy of the cerebral

- circulation in the sheep and ox. The dynamic distribution of the blood supplied by the carotid and vertebral arteries to cranial regions. J. Anat. 97: 203-215, 1963.
- MATES, D. and SUNDT, T.M.: The relevance of peripheral baroreceptors and chemoreceptors to regulation of cerebral blood flow in the cat. Circ. Res. 38: 488-493, 1976.
- MATSON, O.V.: Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow. Fed. Proc. 3: 139-144, 1944.
- METZ, E.: Adaptation of regional cerebral blood flow in animals exposed to chronic alterations of PO_2 and PCO_2 . Acta Neurol. Scand. 14: 121-128, 1965.
- METZ, E.: Cerebral blood flow: Its measurement and regulation. Physiol. Rev. 52: 595-630, 1972.
- METZ, E. and HEUSER, D.: Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain. J. Appl. Physiol. 23: 726-733, 1967.
- MEVAN, J.A. and BEVAN, R.D.: Localized neurogenic vasoconstriction of the basilar artery. Stroke 4: 760-763, 1973.
- NÖRKLUND, A., FÄLCK, B. and ÖWMAN, CH.: Fluorescence microscopic and microspectrofluorometric techniques for the cellular localization and characterization of biogenic amines. In: Methods of Investigative and Diagnostic Endo-

crinology, S.A. Berson (ed) Vol.1, pp. 318-368, North Holland Publishing Co.,1972.

CANNON, P.J., SCIACCA, R.R., BRUST, J.C.M., JOHNSON, P.M. and HILAL, S.K.: Measurement of regional cerebral blood flow wiht ¹³³Xenon and a multiple-crystal scintillation camera. Stroke 5: 371-383, 1974.

CARPI, A., CARTONI, C. and GIARDINI, V.: Segmental effects of histamine, acetylcholine and bradykinin on cerebral vessels. Arch. Inter. Pharmacodyn. Therap. 196: 111-112, 1972.

CERVOS-NAVARRO, J. and MATAKAS, F.: Electronmicroscopic evidence for innervation of intracerebral arterioles in the cat. Neurology 24: 282-286, 1974.

COBB, S. and FINESINGER, J.E.: Cerebral circulation. XIX. The vagal pathway of the vasodilator impulses. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 28: 1243-1256, 1932.

CONDE, M.V., MARIN, J., SALAICES, M., MARCO, E.J., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Adrenergic vasoconstriction of the goat middle cerebral artery. Am. J. Physiol. 235: H131-H135, 1978.

CORBETT, J.L., EIDELMAN, B.H. and DEBARGE, O.: Modification of cerebral vasoconstriction with hyperventilation in normal man by thymoxamine. The Lancet ii: 461-463, 1972.

CHENG, J.B. and SHIBATA, S.: Reactivity of isolated bovine cerebral arteries to biogenic amines. Gen. Pharmac. 9: 189-193, 1978.

CHOROBSKI, J. and PENFIELD, W.: Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 28: 1257-1289, 1932.

DAHL, E.: The innervation of the cerebral arteries. J. Anat. 115: 53-63, 1973.

D'ALECY, L.G. and FEIGL, E.O.: Sympathetic control of cerebral blood flow in dogs. Circ. Res. 31: 267-283, 1972.

D'ALECY, L.G. and ROSE, C.J.: Parasympathetic cholinergic control of cerebral blood flow in dogs. Circ. Res. 41: 324-331, 1977.

DANIEL, P.M., DAWES, J.D.K. and PRITCHARD, M.M.L.: Studies of the carotid rete and its associated arteries. Phil. Trans. R. Soc. 237: 173-208, 1953.

DE LA LANDE, I.S. and HEAD, R.J.: The catecholamines in the central artery of the rabbit ear. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 45: 707-709, 1967.

DENN, M.J. and STONE, H.L.: Cholinergic innervation of monkey cerebral vessels. Brain Res. 113: 394-399, 1976.

DESHMUKH, V.D., HARPER, A.M., ROWAN, J.O. and JENNETT, W. B.: Studies on neurogenic control of the cerebral circulation. Europ. Neurol. 6: 166-174, 1971.

DUMKE, P.R. and SCHMIDT, C.F.: Quantitative measurements of cerebral blood flow in the macaque monkey. *Amer. J. Physiol.* 138: 421-431, 1943.

EDVINSSON, L.: Neurogenic mechanisms in the cerebrovascular bed. Autonomic nerves, amine receptors and their effect on cerebral blood flow. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 427: 1-35, 1975.

EDVINSSON, L., OWMAN, CH. and WEST, K.A.: Changes in cerebral blood volume of mice at various time-periods after superior cervical sympathectomy. *Acta Physiol. Scand.* 82: 521-526, 1971.

EDVINSSON, L., NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and SPORRONG, B.: Cholinergic mechanisms in pial vessels. Histochemistry, electron microscopy and pharmacology. *Z. Zellforsch* 134: 311-325, 1972a.

EDVINSSON, L., NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and WEST, K.A.: Sympathetic neural influence on norepinephrine vasoconstriction in brain vessels. *Arch. Neurol.* 27: 492-495, 1972b.

EDVINSSON, L., OWMAN, CH., ROSENGREN, E. and WEST, K.A.: Concentration of noradrenaline in pial vessels, choroid plexus and iris during two weeks after sympathetic ganglionectomy or decentralization. *Acta Physiol. Scand.* 85: 201-206, 1972c.

EDVINSSON, L. and OWMAN, CH.: Pharmacological characteriza-

tion of adrenergic alpha and beta receptors mediating the vasomotor responses of cerebral arteries in vitro. Circ. Res. 35: 835-849, 1974.

EDVINSSON, L., OWMAN, CH. and SJÖBERG, N.O.: Autonomic nerves, mast cells and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. Brain Res. 115: 377-393, 1976.

EDVINSSON, L., FALCK, B. and OWMAN, CH.: Possibilities for cholinergic nerve action on smooth musculature and sympathetic axons in brain vessels mediated by muscarinic and nicotinic receptors. J. Pharmacol. Exp. Ther. 200: 117-126, 1977.

EKSTRÖM-JODAL, B., VON ESSEN, C. and HÄGGENDAL, E.: Effects of noradrenaline on the cerebral blood flow in the dog. Acta Neurol. Scand. 50: 11-26, 1974.

EMMELIN, N. and TRENDELENBURG, U.: Degeneration activity after parasympathetic or sympathetic denervation. Rev. Physiol. 66: 147-211, 1972.

FLOREY, H.W.: Microscopical observation on the circulation of the blood in the cerebral cortex. Brain 48: 43-64, 1925.

FORBES, H.S.: Cerebral circulation. I. Observation and measurement of pial vessels. Archs Neurol. Psychiat., Chicago 19: 751-761, 1928.

FRASER, R.A.R., STEIN, B.M. and POOL, J.L.: Adrenergic blockade of hypocapnic cerebral arterial constriction. Stroke 2: 219-231, 1971.

GEIGER, A. and MAGNES, J.: The isolation of the cerebral circulation and the perfusion of the brain in the living cat. Am. J. Physiol. 149: 517-537, 1947.

GIBBS, F.A., GIBBS, E.L. and LENNOX, W.G.: Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases. Am. J. Physiol. 111: 557-563, 1935.

GOMEZ, B., ALBORCH, E., DIEGUEZ, G. and LLUCH, S.: Presence of alpha- and beta-adrenergic tone in the walls of cerebral blood vessels. En: The Cerebral Vessels Wall, J. Cervós-Navarro, E. Betz, F. Matakas and R. Wüllenweber (eds) pp. 139-142, Raven Press. New York, 1976.

GONZALEZ, M.C., LOPEZ DE PABLO, A.L., DIEGUEZ, G., GOMEZ, B. and LLUCH, S.: Cerebrovascular response to CO₂ inhalation in unanesthetized goats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160: 118-122, 1979.

GREGG, D.E. and SHIPLEY, R.E.: Experimental approaches to the study of the cerebral circulation. Fed. Proc. 3: 144-151, 1944.

HARPER, A.M. and BELL, R.A.: The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26: 341-344, 1963.

HARPER, A.M. and GLASS, H.I.: Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 449-452, 1965.

HARPER, A.M., DESHMUKH, V.D., ROWAN, J.O. and JENNETT, W. B.: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Arch Neurol. 27: 1-6, 1972.

HEISTAD, D.D., MARCUS, M.L., SANDBERG, S. and ABOUD, F. M.: Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral blood flow and on large cerebral arteries of dogs. Circ. Res. 41: 342-350, 1977.

HEMMINGSEN, R., HERTZ, M.M. and BARRY, D.I.: The effect of propranolol on cerebral oxygen consumption and blood flow in the rat: measurements during normocapnia and hypercapnia. Acta Physiol. Scand. 105: 274-281, 1979.

HERNANDEZ, M.J., RAICHLE, M.E. and STONE, H.L.: The role of the sympathetic nervous system in cerebral blood flow autoregulation. Europ. Neurol. 6: 175-179, 1971.

HERNANDEZ-PEREZ, M.J. and STONE, H.L.: Sympathetic innervation of the circle of Willis in the macaque monkey. Brain Res. 80: 507-511, 1974.

HERNANDEZ-PEREZ, M.J., RAICHLE, M.E. and STONE, H.L.: The role of the peripheral sympathetic nervous system in cerebral blood flow autoregulation. Stroke 6: 284-292, 1975.

HOFF, J.T., SENGUPTA, D., HARPER, M. and JENNETT, B.:
Effect of alpha-adrenergic blockade on response of cerebral
circulation to hypocapnia in the baboon. The Lancet ii:
1337-1339, 1972.

HOFF, J.T., MACKENZIE, E.T. and HARPER, A.M.: Responses of
the cerebral circulation to hypercapnia and hypoxia after
7th cranial nerve transection in baboons. Circ. Res. 40:
258-262, 1977.

INGVAR, D.H. and LASSEN, N.A.: Regional blood flow of the
cerebral cortex determined by Krypton⁸⁵. Acta Physiol.
Scand. 54: 325-338, 1962.

IRVING, L. and WELCH, M.S.: The effect of the composition
of the inspired air upon the circulation through the brain.
Quart. J. Exp. Physiol. 25: 121-129, 1935.

IWAYAMA, T., FURNESS, J.B. and BURNSTOCK, G.: Dual adrener-
gic and cholinergic innervation of the cerebral arteries
of the rat. Circ. Res. 26: 635-646, 1970.

JACKSON, R.T., CLAIRMONT, A.A. and POLLOCK, R.A.: The effec
of carbon dioxide inhalation on cerebral blood flow: a two-
hour duration study in dogs with microspheres. Stroke 5:
344-349, 1974.

JAMES, I.M., MILLAR, R.A. and PURVES, M.J.: Observations
on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in
the baboon. Circ. Res. 25: 77-93, 1969.

JAMES, I.M. and MACDONELL, L.: Factors affecting the cerebrovascular response to noradrenaline in the dog. Brit. J. Pharmacol. 54: 129-143, 1975.

KAPLAN, H.A. and FORD, D.H.: The Brain Vascular System. Elsevier. Amsterdam, 1966.

KAWAMURA, Y., MEYER, J.S., HIROMOTO, H., AOYAGI, M. and HASHI, K.: Neurogenic control of cerebral blood flow in the baboon. Effects of alpha adrenergic blockade with phenoxylbenzamine on cerebral autoregulation and vasomotor reactivity to changes in PaCO_2 . Stroke 5: 747-758, 1974.

KAWAMURA, Y., MEYER, J.S., HIROMOTO, H., AOYAGI, M., TAGASHIRA, Y. and OTT, E.O.: Neurogenic control of cerebral blood flow in the baboon. Effects of the cholinergic inhibitory agent, atropine, on cerebral autoregulation and vasomotor reactivity to changes in PaCO_2 . J. Neurosurg. 43: 676-688, 1975.

KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. J. Clin. Invest. 27: 476-483, 1948a.

KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. Clin. Invest. 27: 484-492, 1948b.

KETY, S.S., WOODFORD, R.B., HARMEL, M.H., FREYHAN, F.A., APPEL, K.E. and SCHMIDT, C.F.: Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: The effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma and electro-shock. Am. J. Psychiat. 104: 765-770, 1948.

KOBAYASHI, S., WALTZ, A.G. and RHOTON, A.L.: Effects of stimulation of cervical sympathetic nerves on cortical blood flow and vascular reactivity. Neurology 21: 297-302, 1971.

KOELLE, G.B.: Cytological distributions and physiological functions of cholinesterases. En: Handbook of Experimental Pharmacology, G.B. Koelle (ed) Vol. 15, pp. 187-298, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen and Heideberg, 1963.

KONTOS, H.A., WEI, E.P., RAPER, A.J. and PATTERSON, J.L. Jr.: Local mechanism of CO₂ action on cat pial arterioles. Stroke 8: 226-229, 1977a.

KONTOS, H.A., RAPER, A.J. and PATTERSON, J.L. Jr.: Analysis of vasoactivity of local pH, pCO₂ and bicarbonate on pial vessels. Stroke 8: 358-360, 1977b.

KUSCHINSKY, W., WAHL, M. and NEISS, A.: Evidence for cholinergic dilatatory receptors in pial arteries of cats. A microapplication study. Pflügers Arch 347: 199-208, 1974.

KUSCHINSKY, W. and WAHL, M.: Alpha- receptor stimulation by endogenous and exogenous norepinephrine and blockade

by phentolamine in pial arteries of cats. Circ. Res. 37: 168-174, 1975.

KUSCHINSKY, W. and WAHL, M.: Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. Physiol. Rev. 58: 656-689, 1978.

LAMBERTSEN, C.J., SEMPLE, S.J.G., SMYTH, M.G. and GELFAND, R.: H^+ and pCO_2 as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control. J. Appl. Physiol. 16: 473-484, 1961.

LANGER, S.Z., DRASKOCZY, P.R. and TRENDELENBURG, U.: time course of the development of supersensitivity to various amines in the nictitating membrane of the pithed cat after denervation or decentralization. J. Pharmacol. Exp. Ther. 157: 255-273, 1967.

LASSEN, N.A.: Brain extracellular pH: The main factor controlling cerebral blood flow. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22: 247-251, 1968.

LASSEN, N.A., HØEDT-RASMUSSEN, K., SORENSEN, S.C., SKINHØJ, E., CRONQUIST, S., BODFORSS, B. and INGVAR, D.H.: Regional cerebral blood flow in man determined a radioactive inert gas (Krypton 85). Neurology 13: 719-727, 1963.

LEE, T.J.F., SU, CH. and BEVAN, J.A.: Neurogenic sympathetic vasoconstriction of the rabbit basilar artery. Circ. Res. 39: 120-126, 1976.

LINDVALL, M., CERVOS-NAVARRO, J., EDVINSSON, L., OWMAN, CH. and STENEVI, U.: Non-sympathetic perivascular nerves in the brain. Origin and mode of innervation studied by fluorescence and electron microscopy combined with stereotaxic lesions and sympathectomy. En: Blood Flow and Metabolism in the Brain, A.M. Harper, W.B. Jennett, J.D. Miller and J.O. Rowan (eds) pp. 1.7-1.9, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.

LOWE, R.F. and GILBOE, D.D.: Demonstration of alpha and beta adrenergic receptors in canine cerebral vasculature. Stroke 2: 193-200, 1971.

LLUCH, S., REIMANN, C. and GLICK, G.: Evidence for the direct effect of adrenergic drugs on the cerebral vascular bed of the unanesthetized goat. Stroke 4: 50-56, 1973.

LLUCH, S., GOMEZ, B., ALBORCH, E. and URQUILLA, P.R.: adrenergic mechanisms in cerebral circulation of the goat. Am. J. Physiol. 228: 985-989, 1975.

MACKENZIE, E.T., MCCULLOCH, J. and HARPER, A.M.: Influence of endogenous norepinephrine on cerebral blood flow and metabolism. Am. J. Physiol. 231: 489-494, 1976.

MATHEW, N.T., MEYER, J.S. and HARTMANN, A.: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on regional cerebral blood flow and CO₂ responsiveness in patients with cerebrovascular disease. En: Cerebral Circulation and Me-

tabolism, T.W. Langfitt, L.C. McHenry Jr., M. Reivich and H. Wollman (eds) pp. 483-486, Springer-Verlag, New York, 1975.

MATSUDA, M., MEYER, J.S., DESHMUKH, V.D. and TAGASHIRA, Y.: Effect acetylcholine on cerebral circulation. J. Neu. rosurg. 45: 423-431, 1976.

MCCULLOCH, J., O'KEANE, M., HARPER, A.M. and MACKENZIE, E.T.: Effects of the β -adrenergic blocker, propranolol, on cerebral blood flow and metabolism. En: Blood Flow and Metabolism in the Brain, A.M. Harper, W.B. Jennett, J.D. Miller and J.O. Rowan (eds) pp. 2.30-2.34, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.

MCDOWALL, D.G.: The effects of general anaesthetics on cerebral blood flow and cerebral metabolism. Brit. J. Anaesth. 37: 236-245, 1965.

MCDOWALL, D.G. and HARPER, A.M.: Blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex of the dog during anaesthesia with different volatile agents. Acta Neurol. Scand. Suppl. 14: 146-151, 1965.

METZ, B.: Correlation between the electrical activity and acetylcholine release from the cerebral cortex and medulla during hypercapnia. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 49: 331-337, 1971.

MEYER, J.S., SHIMAZU, K., OKAMOTO, S., KOTO, A., OHUCHI,

T., SARI, A. and ERICSSON, A.D.: Effects of alpha adrenergic blockade on autoregulation and chemical vasomotor control of CBF in stroke. Stroke 4: 187-200, 1973a.

MEYER, J.S., STOICA, E., PASCU, I., SHIMAZU, K. and HARTMAN, A.: Catecholamine concentration in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and hemorrhage. Brain 96: 277-288, 1973b.

MEYER, J.S., OKAMOTO, S., SARI, A., KOTO, A., ITOH, Y. and ERICSSON, A.D.: Effects of beta-adrenergic blockade on cerebral autoregulation and chemical vasomotor control in patients with stroke. Stroke 5: 167-179, 1974.

MILETICH, D.J., IVANKOVIC, A.D., ALBRECHT, R.F. and TOYOOKA, E.T.: Cerebral hemodynamics following internal maxillary artery ligation in the goat. J. Appl. Physiol. 38: 942-945, 1975.

MORRIS, M.E. and MILLAR, R.A.: Blood pH/plasma catecholamine relationships: respiratory acidosis. Brit. J. Anaesth 34: 672-689, 1962.

NELSON, E. and RENNELS, M.: Innervation of intracranial arteries. Brain 93: 475-490, 1970.

NELSON, E., TAKAYANAGI, T. and RENNELS, M.L.: The innervation of human intracranial arteries: a study by scanning and transmission electron microscopy. J. Neurophat. Exp. Neurol. 31: 526-534, 1972.

NIELSEN, K.C. and OWMAN, CH.: Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. Brain Res. 6: 773-776, 1967.

NIELSEN, K.C. and OWMAN, CH.: Contractile response and amine receptor mechanisms in isolated middle cerebral artery of the cat. Brain Res. 27: 33-42, 1971.

NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and SPORRONG, B.: Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries of rats and cats. Brain Res. 27: 25-32, 1971a.

NIELSEN, K.C., OWMAN, CH. and SPORRONG, B.: Sympathetic nervous control of pial arteries: tyramine-induced contraction of the isolated middle cerebral artery of the cat. En: Brain and Blood Flow, R.W. Ross Russell (ed), pp. 244-247, Pitman Medical. London, 1971b.

NIMS, L.F., GIBBS, E.L. and LENNOX, W.G.: Arterial and cerebral venous blood. Changes produced by altering arterial carbon dioxide. J. Biol. Chem. 145: 189-195, 1942.

NOVACK, P., KANDA, A., MILLS, L.C., KATZ, S. and KATZ, R.: Effects of pentobarbital anaesthesia upon cerebral blood flow and metabolism. Fed. Proc. 22: 480, 1963.

OBERDÖRSTER, G., LANG, R. and ZIMMER, R.: Direct effects of α - and β -sympathomimetic amines on the cerebral circulation of the dog. Pflügers Arch. 340: 145-160, 1973.

OBRIST, W.D., THOMPSON, H.K., KING, CH. and WANG, H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of $^{133}\text{Xenon}$. Circ. Res. 20: 124-135, 1967.

OWMAN, CH., EDVINSSON, L. and NIELSEN, K.C.: Autonomic neuroreceptor mechanisms in brain vessels. Blood Vessels 11: 2-31, 1974.

PANNIER, J.L., WEYNE, J., DEMEESTER, G. and LEUSEN, I.: Influence of changes in the acid-base composition of the ventricular system on cerebral blood flow in cats. Pflügers Arch. 333: 337-351, 1972.

PANNIER, J.L. and LEUSEN, I.: Circulation to the brain of the rat during acute and prolonged respiratory changes in the acid-base balance. Pflügers Arch. 338: 347-359, 1973.

PATTERSON, J.L., HEYMANN, A., BATTEY, L.L. and FERGUSON, R.W.: Threshold of response of cerebral vessels of man to increase in blood carbon dioxide. J. Clin. Invest. 34: 1857-1864, 1955.

PINARD, E., PURVES, M.J., SEYLAZ, J. and VASQUEZ, J.V.: The cholinergic pathway to cerebral blood vessels. Pflügers Arch. 379: 165-172, 1979.

PONTE, J. and PURVES, M.J.: The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. J. Physiol. 237: 315-340,

1974.

PURVES, M.J.: The Physiology of the Cerebral Circulation,
Cambridge University Press. Cambridge, 1972.

REIMANN, CH., LLUCH, S. and GLICK, G.: Development and
evaluation of an experimental model for the study of
the cerebral circulation in the unanesthetized goat.
Stroke 3: 322-328, 1972.

ROSENBLUM, W.I.: The "richness" of sympathetic innervation.
A comparison of cerebral and extracerebral blood vessels.
Stroke 7: 270-271, 1976.

ROVERE, A.A., SCREMIN, O.U., BEREST, M.R., RAYNALD, A.C.
and GIARDINI, A.: Cholinergic mechanism in the cerebro-
vascular action of carbon dioxide. Stroke 4: 969-972,
1973.

SALANGA, V.D. and WALTZ, A.G.: Regional cerebral blood
flow during stimulation of seventh cranial nerve. Stroke
4: 213-217, 1973.

SCHMIDT, C.F. and HENDRIX, J.P.: Action of chemical subs-
tances on cerebral blood-vessels. Res. Publs. Ass. Nerv.
Ment. Dis. 18: 229-276, 1938.

SCREMIN, O.U., ROVERE, A.A., REYNALD, A.C. and GIARDINI,

A.A.: Cholinergic control of blood flow in the cerebral cortex of the rat. *Stroke* 4: 232-239, 1973.

SERCOMBE, R., AUBINEAU, P., EDVINSSON, L., MAMO, H., OWMAN CH., PINARD, E. and SEYLAZ, J.: Neurogenic influence on local cerebral blood flow. Effect of catecholamines or sympathetic stimulation as correlated with the sympathetic innervation. *Neurology* 25: 954-963, 1975.

SEVERINGHAUS, J.W. and LASSEN, N.: Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO_2 in the regulation of cerebral blood flow. *Circ. Res.* 20: 272-278, 1967.

SHIBATA, S., CHENG, J.B. and MURAKAMI, W.: Reactivity of isolated human cerebral arteries to biogenic amines. *Blood Vessels* 14: 356-365, 1977.

SKINHØJ, E.: The sympathetic nervous system and the regulation of cerebral blood flow in man. *Stroke* 3: 711-716, 1972.

SKINHØJ, E. and LASSEN, N.A.: Cerebral blood-flow. *The Lancet* ii: 717, 1972.

SOKOLOFF, L.: The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.* 11: 1-85, 1959.

SOKOLOFF, L. and KETY, S.S.: Regulation of cerebral circulation. *Physiol. Rev.* 40: 38-43, 1960.

STONE, H.L., RAICHLE, M.E. and HERNANDEZ, M.: The effect of sympathetic denervation on cerebral CO_2 sensitivity.

Stroke 5: 13-18, 1974.

TENNEY, S.M.: The effect of carbon dioxide on neurohumoral and endocrine mechanisms. Anesthesiology 21: 674, 1960

TODA, N.: The action of vasodilating drugs on isolated basilar, coronary and mesenteric arteries of the dog. J. Pharmacol. Exp. Ther. 191: 139-146, 1974.

TODA, N., HAYASHI, SH. and HATTORI, K.: Analysis of the effect of tyramine and norepinephrine in isolated canine cerebral and mesenteric arteries. J. Pharmacol. Exp. Ther. 205: 382-391, 1978.

TRENDELENBURG, U. and DRASKOCZY, P.R.: Density of adrenergic innervation and sensitivity of the smooth muscle of the cat's nictitating membrane to various agents. Pharmacologist 9: 234-252, 1967.

URQUILLA, P.R., MARCO, E.J., BALFAGON, G. and LLUCH, S.: Adrenergic mechanisms in cerebral blood vessels: Effect of tyramine on the isolated middle cerebral artery of the goat. Stroke 5: 447-452, 1974.

URQUILLA, P.R., MARCO, E.J. and LLUCH, S.: Pharmacological receptors of the cerebral arteries of the goat. Blood Vessels 12: 53-67, 1975.

VAN DEN BERGH, R. and VANDER EECKEN, H.: Anatomy and embryology of cerebral circulation. Prog. Brain Res. 30: 1-26, 1968.

VEALL, N. and MALLETT, B.L.: Regional cerebral blood flow determination by ^{133}Xe inhalation and extracranial recording. Clin. Sci. 30: 353-369, 1966.

WAHL, M., DEETJEN, P., THURAU, K., INGVAR, D.H. and LASSEN, N.A.: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. Pflügers Arch. 316: 152-163, 1970.

WAHL, M., KUSCHINSKY, W., BOSSE, O., OLESEN, J., LASSEN, N.A., INGVAR, D.H., MICHAELIS, J. and THURAU, K.: Effect of l-norepinephrine on the diameter of pial arterioles and arteries in the cat. Circ. Res. 31: 248-256, 1972.

WALTZ, A.G., YAMAGUCHI, T. and REGLI, F.: Regulatory responses of cerebral vasculature after sympathetic denervation. Am. J. Physiol. 221: 298-302, 1971.

WEINSTEIN, J.D. and HEDGES, T.R.: Studies of intracranial and orbital vasculature of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Anat. Record 144: 38-41, 1962.

WENDLING, M.G., ECKSTEIN, J.W. and ABBOUD, F.M.: Cardiovascular responses to carbon dioxide before and after beta-adrenergic blockade. J. Appl. Physiol. 22: 223- 226, 1967.

WOLFF, H.G. and LENNOX, W.G.: The cerebral circulation XII. The effect on pial vessels of variations in the O_2 and CO_2

content of the blood. Arch Neurol. Psychiat., Chicago
23: 1097-1120, 1930.

ZIMMER, R., LANG, R. and OBERDÖRSTER, G.: Effects of catecholamine infusions on cerebral blood flow and oxygen consumption of the isolated perfused dog brain. Stroke
5: 397-405, 1974.

el Tribunal que suscribe en el día
acordó calificar la presente Tesis
en la censura de ~~Liberal~~ "amplandi"
Madrid, 7 Julio 1981

20

P. Rosón

Alcalá

Alcalá

Alcalá

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE
MADRID
BIBLIOTECA
CIENCIAS

